GHEORGHE MOGOȘ

# INTOXICAȚII ACUTE

## DIAGNOSTIC

## TRATAMENT

EDM

Scanned with OKEN Scanner

615.9

**Prof. dr. GHEORGHE MOGOȘ**

**Medic primar I șef de secție**
**Clinica medicală a Spitalului de urgență**
**București**

# INTOXICAȚIILE ACUTE

## DIAGNOSTIC TRATAMENT

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte : Dr. MARIANA BERBECARU
Tehnoredactor: VIOLANDA LEORDEANU

*Bun de tipar: 7—X—1981. Formatul: 16/70×100*
*Hîrtie: Scris I A 70×100/56. Coli de tipar:* 34

C. 828 I. P. Informația
Str. Brezoianu nr. 23—25
București

# CUPRINS


*Capitolul 1*

**ETIOLOGIA INTOXICAȚIILOR ACUTE**

Definirea noțiunii de substanță toxică — 22
Toxicitatea și factorii care o determină — 23
Tipurile de intoxicații — 32
Incidența intoxicațiilor acute — 34
Bibliografie — 38

*Capitolul 2*

**ABSORBȚIA, DISTRIBUȚIA, BIOTRANSFORMAREA ȘI ELIMINAREA TOXICELOR**

Căile de pătrundere și absorbție a toxicelor — 41
Absorbția toxicelor — 45
Distribuția, depozitarea și acumularea toxicelor — 48
Biotransformarea toxicelor — 50
Sediul și fazele biotransformării — 50
Principalele reacții ale biotransformării — 53
Eliminarea toxicelor — 58
Căile de eliminare și factorii care influențează eliminarea toxicelor din organism — 58
Bibliografie — 61

*Capitolul 3*

**MECANISMUL DE ACȚIUNE A TOXICELOR**

Interacțiunea toxic-enzimă — 64
Interacțiunea toxic-receptor — 67
Blocarea transportului de oxigen — 68
Interacțiunea toxic-funcție celulară — 69
Modificările histologice locale și generale — 72
Bibliografie 74

*Capitolul 4*

**ANTIDOTURI**

Antidoturi chimice folosite pentru neutralizarea toxicelor prezente în tubul digestiv — 76
Agenții chelanți — 81.
Reactivatorii acetilcolinesterazei — 87
Antidoturile fiziologice — 89
Vitaminele — 92
Alte antidoturi — 93
Bibliografie — 97

*Capitolul 5*

**TERAPIA GENERALĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE**

Îndepărtarea toxicelor neabsorbite — 99
Grăbirea eliminării toxicelor — 106
Bibliografie — 117

*Capitolul 6*

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR RESPIRATORII**

Laringita și traheobronșita toxică — 120
Tratamentul — 121
Calmante ale tusei și fluidifiante ale secreției bronșice — 122
Edemul pulmonar acut — 123
Edemul pulmonar toxic prin mecanisme diferite — 126
Tratamentul — 127
Pneumoniile acute chimice — 130
Tratamentul — 133
Atelectazia congestivă sau hipoxemia refractară — 135




Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul — 136
Insuficiența respiratorie acută — 137
Tratamentul — 142
Bibliografie — 146

## *Capitolul 7*

### DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR CARDIOVASCULARE

Insuficiența miocardică acută — 149
Tratamentul — 152
Tulburările de ritm și de conducere — 152
Tratamentul — 154
Șocul exotoxic — 155
Tratamentul antidotic și antiaritmic — 159
Oprirea circulației — 161
Tratamentul — 163
Bibliografie — 168

## *Capitolul 8*

### DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR NEUROPSIHICE

Coma toxică — 170
Tratamentul — 175
Convulsiile și hipertensiunea intracraniană — 180
Tratamentul — 181
Agitația psihomotorie — 184
Tratamentul — 184
Bibliografie — 185

## *Capitolul 9*

### DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR DIGESTIVE ȘI HEPATICE

Esofagogastrita acută corosivă — 186
Tratamentul de urgență — 190
Tratamentul formelor ușoare și de gravitate medie — 191
Tratamentul formelor grave — 192
Tratamentul formelor severe — 196
Hepatita acută toxică — 196
Tratamentul formelor ușoare și medii — 204
Tratamentul formelor severe — 205
Gastroenterita acută toxică — 207
Tratamentul — 208
Bibliografie — 209

## *Capitolul 10*

### DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR RENALE ȘI VEZICALE

Necroza tubulară acută toxică — 211
Tratamentul insuficienței renale acute — 217
Alte tipuri de nefropatii toxice — 221
Retenția urinară și uretero-cistita acută — 226
Bibliografie — 227

## *Capitolul 11*

### DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR HEMATOLOGICE

Hemoglobinemia acută toxică — 229
Tratamentul — 231
Anemia hemolitică acută — 232
Tratamentul — 234
Anemia aplastică toxică — 234
Tratamentul — 236
Agranulocitoza — 237
Tratamentul — 241
Trombocitopenia — 242
Tratamentul — 244
Bibliografie — 245

## *Capitolul 12*

### INTOXICAȚIA CU NEUROLEPTICE ȘI ANTIDEPRESIVE

Fenotiazinele — 247
Clasificare — 248
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 250
Simptome și semne — 252
Tratamentul — 253
Alcaloizii din *Rauwolfia* — 254
Clasificare — 254
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 254
Simptome și semne — 256
Tratamentul — 257
Butirofenonele — 257
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 258
Simptome și semne — 258
Tratamentul — 259
Tioxantenele — 259
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 260
Simptome și semne — 260
Tratamentul — 260
Antidepresivele triciclice — 260
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 260
Simptome și semne — 263
Tratamentul — 266
Inhibitorii monoaminooxidazei — 269
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 270
Simptome și semne — 270
Tratamentul — 271
Litiul — 271

Scanned with OKEN Scanner

Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 271
Simptome și semne — 272
Tratamentul — 272
Bibliografie — 273

## *Capitolul 13*

**INTOXICAȚIA ACUTĂ CU HIPNOTICE, TRANCHILIZANTE MINORE ȘI SEDATIVE**

Barbituricele — 275
Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate — 277
Simptome și semne — 280
Evoluție, complicații, prognostic — 283
Forme clinice — 283
Tratamentul — 284
Hipnoticele nebarbiturice — 286
Glutetimida — 287
Metaqualona — 288
Etclorvinolul — 289
Cloralhidratul — 290
Tranchilizantele minore — 290
Meprobamatul — 292
Benzodiazepinele — 296
Sedativele — 298
Bibliografie — 299

## *Capitolul 14*

**INTOXICAȚIA CU ANTICONVULSIVANTE, ANTIPARKINSONIENE ȘI MIORELAXANTE**

Anticonvulsivantele — 301
Barbituricele — 301
Primidona — 302
Fenitoina — 303
Mefenitoina — 305
Etotoina — 305
Fenacemida — 305
Carbamazepina — 306
Trimetadiona — 307
Etosuximida — 307
Antiparkinsonienele — 308
Trihexifenidilul — 309
Levodopa — 309
Amantadina — 310
Miorelaxantele centrale — 311
Mefenezina — 311
Clorzoxazona — 311
Tolperisonul — 312
Baclofenul — 312
Bibliografie — 312

## *Capitolul 15*

**INTOXICAȚIA CU ANALGEZICE-ANTIPIRETICE, ANTIINFLAMATORII NESTEROIDICE, ANTIREUMATICE ȘI ANTIGUTOASE**

Salicilații — 315
Fenazona și aminofenazona — 322
Fenilbutazona și oxifenbutazona — 324
Acetofenetidina — 326
Acetaminofenul — 328
Clorochina și hidroxiclorochina — 331
Acizii mefenamic și flufenamic — 332
Indometacina — 333
Colchicina — 334
Bibliografie — 337

## *Capitolul 16*

**INTOXICAȚIA CU STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**

Amfetaminele și anorexigenele centrale — 339
Cafeina — 344
Teofilina — 345
Stricnina — 348
Bibliografie — 349

## *Capitolul 17*

**INTOXICAȚIA ACUTĂ CU DIGITALICE ȘI ANTIARITMICE**

Digitalicele — 351
Tratamentul — 361
Antiaritmicele — 368
Chinidina — 368
Blocantele receptorilor beta-adrenergici — 373
Difenilhidantoina — 377
Ajmalina — 378
Procainamida — 379
Lidocaina — 381
Disopiramida — 382
Verapamilul — 383
Bibliografie — 384

## *Capitolul 18*

**INTOXICAȚIA ACUTĂ CU GAZE TOXICE**

Oxidul de carbon — 387
Toxicitate — 387
Simptome și semne — 389
Evoluție — 391
Complicații și sechele — 391
Forme clinice — 393
Tratamentul — 393

Scanned with OKEN Scanner

Acidul cianhidric — 395
Clorul — 396
Fosgenul — 398
Oxizii de azot — 399
Bioxidul de sulf — 401
Hidrogenul arseniat — 402
Hidrogenul sulfurat — 403
Amoniacul — 405
Formaldehida — 408
Bibliografie — 410

## *Capitolul 19*

### INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ALCOOLI, GLICOLI, FENOLI ŞI COMPUŞI FENOLICI

Alcoolul metilic — 412
Alcoolul etilic — 416
Alcoolul n-propilic şi alcoolul izopropilic — 420
Alcoolii superiori — 421
Etilenglicolul — 422
Fenolul — 425
Pirocatechina, rezorcina şi hidroxichinona — 427
  Pirocatechina — 427
  Rezorcina — 428
  Hidroxichinona — 428
Crezolul şi creozotul — 429
  Crezolul — 429
  Creozotul — 429
Pentaclorfenolul, dinitrofenolul şi dinitroortocrezolul — 430
  Pentaclorfenolul — 430
  Dinitrofenolul — 431
  Dinitroortocrezolul — 432
Bibliografie — 433

## *Capitolul 20*

### INTOXICAŢIA ACUTĂ CU DERIVAŢI DE PETROL ŞI GAZE NATURALE

Gazele de petrol şi gazele naturale — 436
Benzina, petrolul lampant şi motorina — 437
Solvenţii, uleiurile lubrifiante şi parafina — 441
  Solvenţii — 441
  Uleurile lubrifiante — 441
  Parafina — 441
Bibliografie — 442

## *Capitolul 21*

### INTOXICAŢIA CU HIDROCARBURI AROMATICE, NITRODERIVAŢII ŞI AMINODERIVAŢII ACESTORA

Benzenul şi omologii lui — 443
  Benzenul — 443
  Toluenul — 446
  Xilenul — 447
  Etilbenzenul şi vinilbenzenul — 448
Naftalina şi derivaţii hidrogenaţi — 449
  Naftalina — 449
  Tetralina — 451
  Decalina — 451
Nitroderivaţii şi aminoderivaţii hidrocarburilor aromatice — 451
  Nitrobenzenul — 452
  Dinitrobenzenul — 453
  Trinitrotoluenul — 454
  Anilina — 454
Bibliografie — 456

## *Capitolul 22*

### INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SOLVENŢI CLORAŢI, BROMURĂ DE METIL ŞI CLORURĂ DE METIL

Solvenţii cloraţi — 457
  Tetraclorura de carbon — 457
  Dicloretanul — 460
  Tricloroetanul — 462
  Tetracloroetanul — 463
  Tricloroetilena — 463
  Tetracloroetilena — 467
Bromura de metil şi clorura de metil — 467
  Bromura de metil — 467
  Clorura de metil — 468
Bibliografie — 469

## *Capitolul 23*

### INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SUBSTANŢE COROZIVE

Acizii corozivi — 471
  Acidul acetic — 471
  Acidul azotic — 473
  Acidul bromhidric — 473
  Acidul clorhidric — 474
  Acidul cromic — 475
  Acidul fluorhidric — 475
  Acidul oxalic — 476
  Acidul sulfuric — 477
Bazele corozive — 478
  Carbonatul de sodiu şi carbonatul de potasiu — 478
  Hidroxidul de amoniu — 479
  Hidroxidul de sodiu şi hidroxidul de potasiu — 480
Alte substanţe corozive — 480
  Bromul — 480
  Dimetilsulfatul — 481
  Hipocloriţii alcalini — 482
  Iodul — 483
  Peroxidul de hidrogen — 483
Bibliografie — 483

Scanned with OKEN Scanner

## *Capitolul 24*

### INTOXICAȚIA ACUTĂ CU PESTICIDE

Pesticide organofosforice — 485
Parationul — 488
Alte substanțe organofosforice — 495
Pesticide organoclorurate — 496
DDT — 496
Hexaclorciclohexanul și lindanul — 498
Clordanul și heptaclorul — 499
Toxafenul — 500
Alte pesticide (în ordine alfabetică) — 501
Acidul cianhidric — 501
Acidul diclorofenoxiacetic — 501
Alfanaftiltioureea — 501
Bioxidul de sulf — 502
Bromura de metil — 502
Carbamații și tiocarbamații — 502
Compușii organomercuriali — 502
Compușii organici ai staniului — 502
Dinitrofenolul — 503
Formaldehida — 503
Fosfura de zinc — 503
Metaldehida — 503
Paraquatul — 503
Piretrul — 504
Rotenona — 504
Bibliografie — 504

## *Capitolul 25*

### INTOXICAȚIA ACUTĂ CU CIUPERCI NECOMESTIBILE

Intoxicațiile cu perioadă scurtă de incubație — 506
Sindromul colinergic — 506
Sindromul atropinic — 507
Sindromul resinoidian — 508
Sindromul halucinator — 508
Sindromul coprinian — 509
Intoxicațiile cu perioadă lungă de incubație — 509
Sindromul giromitrian — 509
Snidromul orelanian — 510
Sindromul faloidian — 510
Bibliografie — 516

## *Capitolul 26*

### INTOXICAȚIA ACUTĂ CU METALE GRELE

Mercurul — 518
Metabolism, toxicitate — 518
Simptome și semne — 522
Tratamentul — 525
Plumbul — 525
Metabolism, toxicitate — 526
Compușii alkilici ai plumbului — 529
Intoxicația cu plumb elementar și săruri anorganice de plumb — 530
Intoxicația acută cu compuși organici de plumb — 531
Tratamentul — 534
Intoxicația acută cu compuși anorganici ai plumbului — 534
Intoxicația cu tetraetil de plumb — 535
Bibliografie — 536

Scanned with OKEN Scanner

# CONTENTS


## Chapter 1

**THE AETIOLOGY OF ACUTE INTOXICATIONS**

Definition of the notion of toxic substance — 22
Toxicity and the factors that determine it — 23
Types of intoxication — 32
The incidence of acute intoxications — 34
References — 38

## Chapter 2

**ABSORPTION, DISTRIBUTION, BIOTRANSFORMATION AND ELIMINATION OF TOXIC AGENTS**

The routes of penetration and absorption of toxic agents — 41
Absorption of toxic agents — 45
The distribution, depositing and accumulation of toxic agents — 48
Biotransformation of toxic agents — 50
The site and phases of biotransformation — 50
The principal reactions of biotransformation — 53
The elimination of toxic agents — 58
Routes of elimination and factors influencing the elimination of toxic agents from the body — 58
References — 61

## Chapter 3

**MECHANISMS OF ACTION OF TOXIC AGENTS**

Toxicant-enzyme interaction — 64
Toxicant-receptor interaction — 67
Blocking of oxygen transport — 68
Toxicant-cell function interaction — 69
Local and general histological alterations — 72
References — 74

## Chapter 4

**ANTIDOTES**

Chemical antidotes for the neutralization of toxic agents present in the digestive tube — 76
Chelating agents — 81
Acetylcholinesterase reactivators — 87
Physiological antidotes — 89
Vitamins — 92
Other antidotes — 93
References — 97

## Chapter 5

**GENERAL TREATMENT OF ACUTE INTOXICATIONS**

Removal of non-absorbed toxic agents — 99
Hastening the elimination of toxic agents — 106
References — 117

## Chapter 6

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RESPIRATORY SYNDROMES**

Toxic laryngitis and tracheobronchitis — 120
Treatment — 121
Coughing sedatives and fluidifiers of bronchic secretion — 122
Acute pulmonary oedema — 123
Toxic pulmonary oedema due to various mechanisms — 126
Treatment — 127


Scanned with OKEN Scanner

Acute chemical pneumonias — 130
Treatment — 133
Congestive atelectasis or refractory hypoxemia — 135
Treatment — 136
Acute respiratory insufficiency — 137
Treatment — 142
References — 146

## Chapter 7

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR SYNDROMES

Acute myocardial failure — 149
Treatment — 152
Rhythm and conduction disturbances — 152
Treatment — 154
Exotoxic shock — 155
Antidotal and antiarrhythmic treatment — 159
Arrest of the circulation — 161
Treatment — 163
References — 168

## Chapter 8

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROPSYCHICAL SYNDROME

Toxic coma — 170
Treatment — 175
Convulsions and raised intracranial pressure — 180
Treatment — 181
Psychomotor agitation — 184
Treatment — 184
References — 185

## Chapter 9

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIGESTIVE AND HEPATIC SYNDROMES

Acute corrosive esophagogastritis — 186
Emergency treatment — 190
Treatment of mild and medium forms — 191
Treatment of severe forms — 192
Treatment of very severe forms — 196
Acute toxic hepatitis — 196
Treatment of mild and medium forms — 204
Treatment of severe forms — 205
Acute toxic gastroenteritis — 207
Treatment — 208
References — 209

## Chapter 10

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RENAL AND URINARY BLADDER SYNDROMES

Acute tubular necrosis — 211
Treatment of acute renal insufficiency — 217
Other types of toxic nephropathies — 221
Urinary retention and acute uretero-cystitis — 226
References — 227

## Chapter 11

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMATOLOGICAL SYNDROMES

Acute toxic hemoglobinemia — 229
Treatment — 231
Acute hemolytic anemia — 232
Treatment — 234
Toxic aplastic anemia — 234
Treatment — 236
Agranulocytosis — 237
Treatment — 241
Thrombocytopenia — 242
Treatment — 244
References — 245

## Chapter 12

### INTOXICATION WITH NEUROLEPTICS AND ANTIDEPRESSANTS

Phenothiazines — 247
Classification — 248
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 250
Symptoms and signs — 252
Treatment — 253
Rauwolfia alkaloids — 254
Classification — 254
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 254
Symptoms and signs — 256
Treatment — 257
Butyrophenones — 257
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 258
Symptoms and signs — 258
Treatment — 259
Thioxanthenes — 259
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 260
Symptoms and signs — 260
Treatment — 260
Tricyclical antidepressives — 260
Metabolism, mechanism of action, to-

Scanned with OKEN Scanner

xicity — 260
Symptoms and signs — 263
Treatment — 266
Monoaminooxidase inhibitors — 269
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 270
Symptoms and signs — 270
Treatment — 271
Lithium — 271
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 271
Symptoms and signs — 272
Treatment — 272
References — 273

## Chapter 13

**ACUTE INTOXICATIONS WITH HYPNOTICS, MINOR TRANQUILIZERS AND SEDATIVES**

Barbiturates — 275
Metabolism, mechanism of action, toxicity — 277
Symptoms and signs — 280
Evolution, complications, prognosis — 283
Clinical forms — 283
Treatment — 284
Non-barbiturate hypnotics — 286
Glutethymide — 287
Metaqualone — 288
Etchlorvynol — 289
Chloralhydrate — 290
Minor tranquilizers — 290
Meprobamate — 292
Benzodiazepins — 296
Sedatives — 298
References — 299

## Chapter 14

**INTOXICATION WITH ANTICONVULSIVANT, ANTIPARKINSON AND MYORELAXANT DRUGS**

Anticonvulsivants — 301
Barbiturates — 301
Primidon — 302
Phenitoin — 303
Mephenitoin — 305
Etotoin — 305
Phenacemide — 305
Carbamazepin — 306
Trimetadion — 307
Etosuximide — 307
Antiparkinson drugs — 308
Trihexiphenidyl — 309
Levodopa — 309
Amantadin — 310
Central myorelaxants — 311
Mephenezin — 311
Clorzoxazone — 311
Tolperison — 312
Baclophene — 312
References — 312

## Chapter 15

**INTOXICATIONS WITH ANALGESICS-ANTIPYRETICS, NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY, ANTIRHEUMATIC AND ANTIGOUT DRUGS**

Salicylates — 315
Phenazone and aminophenazone — 322
Phenylbutazone and oxyphenbutazone — 324
Acetophenetidine — 326
Acetaminophene — 328
Cloroquine and hydroxychloroquine — 331
Mephenamic and fluphenamic acids — 332
Indometacin — 333
Colchicine — 334
References — 337

## Chapter 16

**INTOXICATIONS WITH STIMULANTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Central amphetamines and anorexigens — 339
Caffeine — 344
Theophylline — 345
Strichnine — 348
References — 349

## Chapter 17

**ACUTE INTOXICATION WITH DIGITALIS AND ANTIARRHYTHMIC DRUGS**

Digitalis drugs — 351
Treatment — 361
Antiarrhythmic drugs — 368
Quinidine — 368
Beta-adrenergic receptor blocking agents — 373
Diphenylhidantoin — 377
Ajmalin — 378
Procainamide — 379
Lidocain — 381
Disopyramide — 382
Verapamyl — 383
References — 384

Scanned with OKEN Scanner

*Chapter 18*

**ACUTE INTOXICATION WITH TOXIC GASES**

Carbon oxide — 387
Toxicity — 387
Symptoms and signs — 389
Evolution — 391
Complications and sequelae — 391
Clinical forms — 393
Treatment — 393
Hydrocyanic acid — 395
Chlorine — 396
Phosgen — 398
Nitrogen oxides — 399
Sulphur dioxide — 401
Hydrogen arsenide — 402
Hydrogen sulfide — 403
Ammonia — 405
Formaldehyde — 408
References — 410

*Chapter 19*

**ACUTE INTOXICATIONS WITH ALCOHOLS, GLYCOLS, PHENOLS AND PHENOL COMPOUNDS**

Methyl alcohol — 412
Ethyl alcohol — 416
N-propyl alcohol and isopropyl alcohol — 420
Superior alcohols — 421
Ethylene glycol — 422
Phenol — 425
Pyrocatechin, resorcin and hydroxyquinone — 427
Pyrocatechin — 427
Resorcin — 428
Hydroxyquinone — 428
Cresol and creosote — 429
Cresol — 429
Creosote — 429
Pentachlorphenol, dintirophenol and dinitroorthocresol — 430
Pentachlorphenol — 430
Dinitrophenol — 431
Dinitroorthocresol — 432
References — 433

*Chapter 20*

**ACUTE INTOXICATION WITH PETROLEUM DERIVATIVES AND NATURAL GASES**

Petroleum gases and natural gases — 436
Gasoline, kerosene and Diesel oil — 437
Solvents, lubricants and paraffin — 441
Solvents — 441
Lubricants — 441
Paraffin — 441
References — 442

*Chapter 21*

**INTOXICATIONS WITH AROMATIC HYDROCARBONS, THEIR NITRODERIVATIVES AND AMINODERIVATIVES**

Benzene and its homologues — 443
Benzene — 443
Toluene — 446
Xylene — 447
Ethylbenzene and vinylbenzene — 448
Naphthalene and its hydrogenated derivatives — 449
Naphthalene — 449
Tetralene — 451
Decalene — 451
Aromatic hydrocarbon nitroderivatives and aminoderivatives — 451
Nitrobenzene — 452
Dinitrobenzene — 453
Trinitrotoluene — 454
Aniline — 454
References — 456

*Chapter 22*

**ACUTE INTOXICATION WITH CHLORATE SOLVENTS, METHYL BROMIDE AND METHYL CHLORIDE**

Chlorate solvents — 457
Carbon tetrachloride — 457
Dichlorethane — 460
Trichlorethane — 462
Tetrachlorethane — 463
Trichlorethylene — 463
Tetrachlorethylene — 467
Methyl bromide and methyl chloride — 467
Dimethyl bromide — 467
Methyl chloride — 468
References — 469

*Chapter 23*

**ACUTE INTOXICATION WITH CORROSIVE SUBSTANCES**

Corrosive substances — 471
Acetic acid — 471
Nitric acid — 473
Hydrobromic acid — 473
Hydrochloric acid — 474
Chromic acid — 475
Hydrofluoric acid — 475
Sulphuric acid — 477
Oxalic acid — 476

Scanned with OKEN Scanner

Corrosive bases — 478
Sodium carbonate and potassium carbonate — 478
Ammonium hydroxide — 479
Sodium hydroxide and potassium hydroxide — 480
Other corrosive substances — 480
Bromine — 480
Dimethylsulphate — 481
Alkaline hypochlorites — 482
Iodine — 483
Hydrogen peroxide — 483
References — 483

## Chapter 24

### ACUTE INTOXICATION WITH PESTICIDE

Organophosphoric pesticides — 485
Parathion — 488
Other organophosphoric compounds — 495
Organochlorate pesticides — 496
DDT — 496
Hexachlorcyclohexane and lindan — 498
Chlordan and heptachlorine — 499
Toxaphene — 500
Other pesticides — 501
Hydrocyanic acid — 501
Dichlorophenoxyacetic acid — 501
Alphanaphthylthiourea — 501
Sulphur dioxide — 502
Methyl bromide — 502
Carbamates and thiocarbamates — 502
Organomercurial compounds — 502
Organic stannum compounds — 502
Dinitrophenol — 503
Formaldehyde — 503
Zinc phosphide — 503
Metaldehyde — 503
Paraquate — 503
Pyrethrum — 504
Rotenone — 504
References — 504

## Chapter 25

### ACUTE INTOXICATIONS WITH NON-EDIBLE MUSHROOMS

Intoxications with a brief incubation period — 506
Cholinergic syndrome — 506
Atropine syndrome — 507
Resinoid syndrome — 508
Hallucinatory syndrome — 508
Coprinus syndrome — 509
Intoxications with a long incubation period — 509
Gyromitra syndrome — 509
Orellanus syndrome — 510
Phalloides syndrome — 510
References — 516

## Chapter 26

### ACUTE INTOXICATIONS WITH HEAVY METALS

Mercury — 518
Metabolism, toxicity — 518
Symptoms and signs — 522
Treatment — 525
Lead — 525
Metabolism, toxicity — 526
Alkylic compounds of lead — 529
Intoxication with elementary lead and inorganic lead salts — 530
Acute intoxication with organic lead compounds — 531
Treatment — 534
Acute intoxication with inorganic lead compounds — 534
Intoxication with lead tetraethyl — 535
References — 536

Scanned with OKEN Scanner

# СОДЕРЖАНИЕ


*Глава 1*

**ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Определение понятия о токсическом веществе — 22
Токсичность и определяющие ее факторы — 23
Типы отравлений — 32
Частота выявления случаев острых отравлений — 34
Литература — 38

*Глава 2*

**АБСОРБЦИЯ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ И ВЫВЕДЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Пути проникновения и абсорбции токсических веществ — 41
Обсорбция токсических веществ — 45
Распределение, отложение и накопление токсических веществ — 48
Биологическая трансформация токсических веществ — 50
Место и стадии биологической трансформации — 50
Главные реакции биологической трансформации — 53
Выведение токсических веществ — 58
Пути выведения и факторы, влияющие на выведение токсических веществ из организма — 58
Литература — 61

*Глава 3*

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Взаимодействие токсическое вещество-энзим — 64
Взаимодействие токсическое вещество-рецептор — 67
Блокирование переноса кислорода — 68
Взаимодействие токсическое вещество-клеточная функция — 69
Местные и общие гистологические изменения — 72
Литература — 74

*Глава 4*

**АНТИДОТЫ**

Химические антидоты, используемые для нейтрализации находящихся в пищеварительном тракте токсических веществ — 76
Хелирующие факторы — 81
Реактиваторы ацетилхолинэстеразы — 87
Физиологические антидоты — 89
Витамины — 92
Другие антидоты — 93
Литература — 97

*Глава 5*

**ОБЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Удаление неабсорбированных токсических веществ — 99
Ускорение выведения токсических веществ — 106
Литература — 117

*Глава 6*

**ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ СИНДРОМОВ**

Токсический ларингит и трахеобронхит — 120
Лечение — 121


Scanned with OKEN Scanner

Средства успокаивающие кашель и разжижающие бронхеальную секрецию — 122
Острый отек легких — 123
Токсический отек легких, обусловливаемый различными механизмами — 126
Лечение — 127
Острые химические пневмонии — 130
Лечение — 133
Гиперемический ателектаз или устойчивая гипоксемия — 135
Лечение — 136
Острая дыхательная недостаточность — 137
Лечение — 142
Литература — 146

*Глава 7*

**ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СИНДРОМОВ**

Острая недостаточность миокарда — 149
Лечение — 152
Расстройства ритма и проводимости — 152
Лечение — 154
Экзотоксический шок — 155
Антидотическое и противоаритмическое лечение — 159
Остановка кровообращения — 161
Лечение — 163
Литература — 168

*Глава 8*

**ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

Токсическая кома — 170
Лечение — 175
Судороги и внутричерепная гипертензия — 180
Лечение — 181
Психомоторное возбуждение — 184
Лечение — 184
Литература — 185

*Глава 9*

**ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ И ГЕПАТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

Острый коррозивный эзофагогастрит — 186
Срочное лечение — 190
Лечение легких и средней тяжести форм — 191
Лечение тяжелых форм — 192
Лечение суровых форм — 196
Острый токсический гепатит — 196
Лечение легких и средней тяжести форм — 204
Лечение тяжелых форм — 205
Острый токсический гастроэнтерит — 207
Лечение — 208
Литература — 209

*Глава 10*

**ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ И МОЧЕВЫХ СИНДРОМОВ**

Острый канальцевый некроз — 211
Лечение острой почечной недостаточности — 217
Другие типы токсических заболеваний почек — 221
Задержка мочи и острый уретероцистит — 226
Литература — 227

*Глава 11*

**ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

Острая токсическая гемоглобинемия — 229
Лечение — 231
Острая гемолитическая анемия — 232
Лечение — 234
Токсическая апластическая анемия — 234
Лечение — 236
Агранулоцитоз — 237
Лечение — 241
Тромбоцитопения — 242
Лечение — 244
Литература — 245

*Глава 12*

**ОТРАВЛЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ И ПРОТИВОДЕПРЕССИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Фенотиазины — 247
Классификация — 248
Метаболизм, механизм действия, токсичность — 250
Симптомы и признаки — 252
Лечение — 253
Алкалоиды полученные из Rauwolfia — 254
Классификация — 254
Метаболизм, механизм действия, токсичность — 254
Симптомы и признаки — 256
Лечение — 257
Бутирофенолы — 257

Scanned with OKEN Scanner

Метаболизм, механизм действия, токсичность — 258
Симптомы и признаки — 258
Лечение — 259
Тиоксантены — 259
Метаболизм, механизм действия, токсичность — 260
Симптомы и признаки — 260
Лечение — 260
Трициклические противодепрессивные препараты — 260
Метаболизм, механизм действия, токсичность — 260
Симптомы и признаки — 263
Лечение — 266
Ингибиторы моноаминооксидазы — 269
Метаболизм, механизм, действия, токсичность — 270
Симптомы и признаки — 270
Лечение — 271
Литий — 271
Метаболизм, механизм действия, токсичность — 271
Симптомы и признаки — 272
Лечение — 272
Литература — 273

*Глава 13*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ СНОТВОРНЫМИ, СЛАБЫМИ УСПОКАИВАЮЩИМИ И СЕДАТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Барбитураты — 275
Метаболизм, механизм действия, токсичность — 277
Симптомы и признаки — 280
Течение, осложнения, прогноз — 283
Клинические формы — 283
Лечение — 284
Небарбитуратные снотворные средства—286
Глютетимид — 287
Метаквалон — 288
Этхлорвинол — 289
Хлоралгидрат — 290
Слабые успокаивающие средства — 290
Мепробамат — 292
Бензодиазепины — 296
Седативные препараты — 298
Литература — 299

*Глава 14*

**ОТРАВЛЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМИ, ПРОТИВОПАРКИНСОНОВСКИМИ СРЕДСТВАМИ И МИОРЕЛАКСАНТАМИ**

Противосудорожные средства — 301
Барбитураты — 301
Примидон — 302
Фенитоин — 303
Мефенитоин — 305
Этотоин — 305
Фенацемид — 305
Карбамазепин — 306
Триметадион — 307
Этосуксимид — 307
Противопаркинсоновские средства — 308
Тригексифенидил — 309
Леводопа — 309
Амантадин — 310
Центральные миорелаксанты — 311
Мефенезин — 311
Хлорзоксазон — 311
Толперисон — 312
Баклофен — 312
Литература — 312

*Глава 15*

**ОТРАВЛЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМИ—ПРОТИВОЛИХОРАДОЧНЫМИ, НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ, ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИМИ И ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Салицилаты — 315
Феназон и аминофеназон — 322
Фенилбутазон и оксифенбутазон — 324
Ацетофенетидин — 326
Ацетоминофен — 328
Хлорохин и гидроксихлорохин — 331
Мефенамическая и флуфенамическая кислоты — 332
Индометацин — 333
Колхицин — 334
Литература — 337

*Глава 16*

**ОТРАВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ, СТИМУЛИРУЮЩИМИ ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

Амфетамины и центральные, вызывающие анорексию, препараты — 339
Кофеин — 344
Теофиллин — 345
Стрихнин — 348
Литература — 349

59059

Scanned with OKEN Scanner

*Глава 17*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ДИГИТАЛИСА И ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Препараты дигиталиса — 351
Лечение — 361
Противоаритмические препараты — 368
Хинидин — 368
Блокирующие бета-адренергические рецепторы — 373
Дифенилгидантоин — 377
Ажмалин — 378
Прокаинамид — 379
Лидокаин — 381
Дизопирамид — 382
Верапамил — 383
Литература — 384

*Глава 18*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИМИ ГАЗАМИ**

Окись углерода — 387
Токсичность — 387
Симптомы и признаки — 389
Течение — 391
Осложнения и остаточные явления — 391
Клинические формы — 393
Лечение — 393
Цианистая кислота — 395
Хлор — 396
Фосген — 398
Окиси азота — 399
Двуокись серы — 401
Мышьяковистый водород — 402
Сернистый водород — 403
Аммиак — 405
Формальдегид — 408
Литература — 410

*Глава 19*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯМИ, ГЛИКОЛЯМИ, ФЕНОЛАМИ И ФЕНОЛОВЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

Метиловый спирт — 412
Этиловый спирт — 416
Н-пропиловый и изопропиловый спирт — 420
Высшие алкоголи — 421
Этиленгликол — 422
Фенол — 425
Пирокатехин, резорцин и гидрохинон — 427
Пирокатехин — 427
Резорцин — 428
Гидроксихинон — 428
Крезол и креозот — 429
Крезол — 429
Креозот — 429
Пентахлорфенол, динитрофенол и динитроортокрезол — 430
Пентахлорфенол — 430
Динитрофенол — 431
Динитроортокрезол — 432
Литература — 433

*Глава 20*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫМИ НЕФТИ И ПРИРОДНЫМ ГАЗОМ**

Нефтяные газы и природный газ — 436
Бензин, керосин, и солярное масло — 437
Растворители, смазочные масла и парафин — 441
Растворители — 441
Смазочные масла — 441
Парафин — 441
Литература — 442

*Глава 21*

**ОТРАВЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ, НИТРОПРОИЗВОДНЫМИ И ИХ АМИНОДЕРИВАТАМИ**

Бензол и гомологические с ним вещества — 443
Бензол — 443
Толуен — 446
Ксилен — 447
Этилбензол и винилбензол — 448
Нафталин и андрогенизированные производные — 449
Нафталин — 449
Тетралин — 451
Декалин — 451
Нитропроизводны и аминодериваты ароматических углеводородов — 451
Нитробензол — 452
Динитробензол — 453
Тринитритолуен — 454
Анилин — 454
Литература — 456

*Глава 22*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ХЛОРИСТЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ, БРОМИСТЫМ МЕТИЛОМ И ХЛОРИСТЫМ МЕТИЛОМ**

Хлористые растворители — 457
Четыреххлористый углерод — 457

Scanned with OKEN Scanner

Дихлоретан — 460
Трихлоретан — 462
Тетрахлоретан — 463
Трихлорэтилен — 463
Тетрахлорэтилен — 467
Бромистый метил и гхлористый метил — 467
Бромистый метил — 467
Хлористый метил — 468
Литература — 469

*Глава 23*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ КОРРОЗИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

Коррозивные кислоты — 471
Уксусная кислота — 471
Азотная кислота — 473
Бромистоводородная кислота — 473
Соляная кислота — 474
Хромовая кислота — 475
Плавиковая кислота — 475
Щавелевая кислота — 476
Серная кислота — 477
Коррозивные щелочи — 478
Карбонат натрия и карбонат калия — 478
Гидроксид амония — 479
Гидроксид натрия и гидроксид калия—480
Другие коррозивные вещества — 480
Бром — 480
Диметилсульфат — 481
Щелочные гипохлориты — 482
Йод — 483
Перекись водорода — 483
Литература — 483

*Глава 24*

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ПЕСТИЦИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Органофосфорные пестицидные вещества — 485
Паратион — 488
Другие органофосфорные вещества — 495
Органохлористые пестицидные препараты — 496
ДДТ — 496
Гексахлорциклогексан и линдан — 498
Хлордан и гептахлор — 499
Токсафен — 500
Другие пестицидные препараты — 501
Синильная кислота — 501
Дихлорофеноуксусная кислота — 501
Альфанафтилтиокарбамид — 501
Двуокись серы — 502
Бромистый метил — 502
Карбаматы и тиокарбаматы — 502
Органортутные соединения — 502
Органические соединения олова — 502
Динитрофенол — 503
Формальдегид — 503
Фосфид цинка — 503
Метальдегид — 503
Паракват — 503
Пиретр — 504
Ротенон — 504
Литература — 504

*Глава 25*

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ НЕСЪЕДОБНЫМИ ГРИБАМИ**

Отравления с коротким инкубационным периодом — 506
Холинергический синдром — 506
Антропиновый синдром — 507
Резиноидный синдром — 508
Галлюцинаторный синдром — 508
Коприноидный синдром — 509
Отравления с длительным инкубационным периодом — 509
Гиромитриидный синдром — 509
Орелланоидный синдром — 510
Фаллоидный синдром — 510
Литература — 516

*Глава 26*

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛАМИ МЕТАЛЛАМИ**

Ртуть — 518
Метаболизм, токсичность — 518
Симптомы и признаки — 522
Лечение — 525
Свинец — 525
Метаболизм, токсичность — 526
Алкилированные соединения свинца—529
Отравление элементарным свинцом и его анорганическими солями — 530
Острое отравление органическими соединениями свинца — 531
Лечение — 534
Острое отравление анорганическими соединениями свинца — 534
Отравление тетраэтиловым свинцом — 535
Литература — 536

Scanned with OKEN Scanner

# ETIOLOGIA INTOXICAŢIILOR ACUTE

Prin ponderea lor în asistenţa medicală de urgenţă, prin incapacitatea temporară de muncă pe care o generează, intoxicaţiile acute constituie, în ţările dezvoltate, ca şi în ţara noastră, o problemă de sănătate publică (Frejaville şi Bourdon, 1975; Hodge şi Gleason, 1975; Mogoş şi colab., 1978; Ginies şi colab., 1978). Astfel, dintr-un număr de 13 309 internări de urgenţă în Spitalul clinic de urgenţă al municipiului Bucureşti, în perioada 1974—1976, intoxicaţiile acute s-au situat pe primul loc, reprezentînd 37,9% din totalul internărilor, urmate imediat de afecţiunile cardiovasculare, cu o proporţie de 37,1%, şi de alte afecţiuni, cu un procent de numai 25,0 (tabelul 1—1). Prin sindroamele clinice, uneori grave, pe care le generează, ca şi prin dificultăţile terapeutice pe care le comportă, intoxicaţiile acute constituie una din problemele majore ale asistenţei medicale de urgenţă şi de terapie intensivă. Din cei 6 641 de bolnavi intoxicaţi, 26,2% au necesitat internarea în secţia de reanimare şi terapie intensivă (tabelul 1—2). Ca urmare a perfecţionării mijloacelor terapeutice şi în special a metodelor de reanimare şi terapie intensivă, precum şi ca urmare a organizării luptei antitoxice (crearea de centre antitoxice), mortalitatea

*Tabelul 1—1*

**Ponderea intoxicaţiilor acute în casuistica Clinicii medicale a Spitalului clinic de urgenţă din Bucureşti, în anii 1974, 1975, 1976**

| Nr. crt. | Anul | Total internări | Intoxicaţii acute | | Boli cardiovasculare | | Alte boli | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | cazuri | % | cazuri | % | cazuri | % |
| 1 | 1974 | 4 404 | 1 641 | 37,3 | 1 538 | 34,9 | 1 225 | 27,8 |
| 2 | 1975 | 4 320 | 1 679 | 38,9 | 1 506 | 34,9 | 1 135 | 26,3 |
| 3 | 1976 | 4 585 | 1 722 | 37,5 | 1 892 | 41,3 | 971 | 21,2 |
| | Total | 13 309 | 5 042 | 37,9 | 4 936 | 37,1 | 3 331 | 25,0 |

*Tabelul 1—2*

**Proporţia cazurilor de intoxicaţii acute care au necesitat spitalizare în serviciul de reanimare al Spitalului clinic de urgenţă al municipiului Bucureşti**

| Nr. crt. | Anul | Total internaţi | Secţie | | Reanimare | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | cazuri | % | cazuri | % |
| 1 | 1973 | 1 599 | 1 366 | 85,4 | 233 | 14,6 |
| 2 | 1974 | 1 641 | 1 281 | 78,1 | 360 | 21,9 |
| 3 | 1975 | 1 679 | 917 | 54,6 | 762 | 45,4 |
| 4 | 1976 | 1 722 | 1 334 | 77,5 | 388 | 22,5 |
| | Total | 6 641 | 4 898 | 73,8 | 1 743 | 26,2 |

prin intoxicaţiile acute a scăzut simţitor. Astfel, în spitalul nostru, indicele de letalitate variază între 3—4%, cu o medie de 3,7% (tabelul 1—3).

**Definirea noţiunii de substanţă toxică.** Prin substanţă toxică se înţelege orice compus chimic exogen care, pătruns în organism pe diferite căi, provoacă alterări structurale şi funcţionale la diferite niveluri de organizare a materiei vii şi care se exprimă, pe plan clinic, printr-o stare patologică. Această definiţie, cu caracter eminamente practic, exclude din categoria toxicelor, care constituie obiectul toxicologiei clinice, substanţele de natură protidică, cum ar fi toxinele de origine microbiană, vaccinurile şi altele. Unii toxicologi includ în noţiunea de toxic şi substanţele toxice produse de organism, adică toxinele endogene (Berman, 1978). Noţiunea de toxic este echivalentă cu cea de otravă, deşi există tendinţa de a se face o distincţie între aceste două noţiuni, cuvîntul de „toxic" avînd un conţinut mai larg, în sensul că acţiunea acestuia asupra organismului se produce fără vreo intenţie din partea subiectului, în timp ce cuvîntul „otravă" indică acele substanţe nocive introduse în organism în scop de sinucidere sau în scop criminal. Noi nu facem distincţie între aceşti termeni, deoarece ei au acelaşi conţinut. Definiţia de substanţă toxică, pe care ne-am însuşit-o şi pe care o considerăm suficient de cuprinzătoare, nu diferă de multe alte definiţii din literatura de specialitate. Astfel, Fabre şi Truhaut (1961) dau o definiţie mai cuprinzătoare, şi

*Tabelul 1—3*

**Dinamica mortalităţii prin intoxicaţii acute (Spitalul clinic de urgenţă al municipiului Bucureşti) între anii 1969—1976**

| Nr. crt. | Anul | Număr cazuri | Decese | | Femei | | Bărbaţi | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | cazuri | % | cazuri | % | cazuri | % |
| 1 | 1969 | 1 970 | 52 | 2,6 | 26 | 50,0 | 26 | 50,0 |
| 2 | 1970 | 1 881 | 57 | 3,0 | 24 | 42,1 | 33 | 57,9 |
| 3 | 1971 | 2 141 | 83 | 3,9 | 45 | 54,2 | 38 | 45,8 |
| 4 | 1972 | 1 962 | 71 | 3,6 | 29 | 40,8 | 42 | 59,2 |
| 5 | 1973 | 1 599 | 64 | 4,0 | 34 | 53,1 | 30 | 46,9 |
| 6 | 1974 | 1 641 | 69 | 4,2 | 24 | 34,8 | 45 | 65,2 |
| 7 | 1975 | 1 679 | 65 | 3,9 | 34 | 52,3 | 31 | 47,7 |
| 8 | 1976 | 1 722 | 82 | 4,8 | 36 | 43,9 | 46 | 56,1 |

Scanned with OKEN Scanner

anume : „Otravă este orice substanță care, pătrunzînd în organismul viu (indiferent pe ce cale), în cantitate relativ mare, o dată sau de mai multe ori, la intervale foarte apropiate sau în cantități mici dar repetate în timp, provoacă, trecător sau durabil, printr-o acțiune fizico-chimică, tulburări mai mult sau mai puțin grave, uneia sau mai multor funcțiuni, putînd provoca chiar moartea". În concepția autorilor moderni, precizarea conținutului de substanță toxică nu poate fi făcută decît luîndu-se în considerație relațiile dintre toxic și organismul viu cu care acesta vine în contact. Astfel, se consideră că orice moleculă instabilă termodinamic, la o temperatură superioară temperaturii absolute, poate manifesta efecte toxice, în anumite condiții (Cotrău, 1978). Noțiunea de toxic include orice factor care are tendința să rupă echilibrul dintre individ și mediul înconjurător, indiferent de natura acestui factor (chimică sau fizică). Dimpotrivă, noțiunea de medicament se referă la orice factor capabil să readucă la normal situația perturbată. Nu trebuie uitat însă faptul că una și aceeași substanță exogenă poate fi în același timp și medicament și substanță toxică, în funcție de doză. De aceea, în practica curentă, nu folosim noțiunea de toxic în accepțiunea conținutului menționat anterior. Legat de noțiunea de toxic, Gonzales și colab. (1954) consideră toxicologia clinică drept știința care se ocupă cu identificarea, izolarea, determinarea cantitativă și acțiunea toxicelor asupra organismului, precum și cu studiul antidoturilor folosite pentru combaterea efectelor toxice. Credem că această definiție este cea care cuprinde aspectele esențiale ale activității practice în domeniul intoxicațiilor acute și cronice. Luînd însă în considerație relațiile dintre toxic și mediul înconjurător, toxicologia modernă își propune, în plus, să elimine sau, cel puțin să controleze, ceea ce este dăunător în mediul înconjurător pentru organismul uman, fără a crea, pe cît posibil, un dezechilibru ecologic (Cotrău, 1978). Potrivit unui asemenea punct de vedere, pe plan practic, toxicologia este o știință care-și propune să amelioreze calitatea vieții umane, iar pe plan teoretic, să modifice comportamentul unei celule (protozoar, bacterie sau chiar receptor fiziologic afectat), fără a influența alte celule sau receptori fiziologici (Dérache, 1974).

**Toxicitatea și factorii care o determină.** Toxicitatea exprimă răspunsul dat de organismul viu în care a pătruns toxicul. Ea se manifestă prin alterări metabolice, histochimice, morfopatologice și clinice strîns legate de mecanismul patogenic prin care a acționat toxicul care a produs agresiunea chimică. Toxicitatea unei substanțe este determinată de o multitudine de factori printre care : proprietățile fizice și chimice ale toxicului ; doza ; concentrația, calea și viteza de pătrundere a toxicului în organism ; specia ; vîrsta, sexul, greutatea corporală și predispoziția individuală ; obișnuința și farmacodependența ; alți factori (regimul alimentar, stările patologice etc.).

*Proprietățile fizice și chimice ale toxicului.* Toxicitatea compușilor chimici care intră în categoria de toxic, după criteriile amintite, diferă de la un compus la altul, în raport cu proprietățile lui fizice și chimice și îndeosebi, cu grupările chimice reactive ale acestora și modalitățile lor de a interfera procesele biochimice

Scanned with OKEN Scanner

ale organismului şi de a produce alterări organice şi funcţionale la nivel subcelular, celular, tisular, precum şi la nivel de organe şi sisteme. Dintre proprietăţile fizice, starea de agregare, gradul de dispersie, polimorfismul cristalin, volatilitatea, solubilitatea şi ionizarea toxicelor sînt elementele principale care intervin în determinismul toxicităţii (Cotrău, 1978). Potenţialul toxic al substanţelor care se găsesc în stare gazoasă este mai mare decît al substanţelor în stare lichidă sau solidă, deoarece ele pătrund rapid în organism, pe cale respiratorie. Cu cît dispersia substanţelor toxice solide este mai mare, cu atît gradul lor de toxicitate este mai mare, deoarece pătrunderea lor în organism — în special pe cale digestivă — este proporţională cu dispersia. Substanţele amorfe, care sînt mai solubile decît cele cristaline, absorbindu-se mai repede şi în cantităţi mai mari în unitatea de timp, dezvoltă efecte toxice mai puternice. Gradul de toxicitate al substanţelor care prezintă polimorfism (proprietatea de a prezenta mai multe forme cristaline) este legat de o anumită formă cristalină. Formele stabile din punct de vedere termodinamic, avînd solubilitate mai scăzută, sînt mai greu absorbabile şi mai puţin toxice. Cu cît volatilitatea unei substanţe toxice este mai mare, cu atît riscul de intoxicaţie este mai mare, deoarece absorbţia pe cale pulmonară depinde de volatilitate. Hidrosolubilitatea şi liposolubilitatea, ca şi raportul dintre acestea, influenţează considerabil toxicitatea. Moleculele care se absorb cel mai bine sînt acelea care posedă un coeficient mediu de repartiţie lichide/apă. Liposolubilitatea, la rîndul ei dependentă de grupările chimice ale toxicului, condiţionează gradul de dizolvare al acestuia în membranele biologice, pe care trebuie să le traverseze. Cu cît liposolubilitatea este mai mare, cu atît absorbţia prin piele şi tubul digestiv a toxicelor este mai mare şi cu atît difuzarea toxicului în sectorul intracelular este mai mare. Odată ajuns în mediul intern, toxicul difuzează în apa extracelulară şi cea intracelulară sau protoplasmatică, în raport cu gradul de dizolvare în apă, deci cu hidrosolubilitatea. Toxicitatea substanţelor hidrosolubile este direct proporţională cu gradul de solubilitate în apă al acestora. Aşa de exemplu, sărurile de bariu solubile în apă sînt extrem de toxice, în timp ce sulfatul de bariu insolubil este complet netoxic. De asemenea, arseniţii sînt mai toxici decît anhidrida arsenioasă, deoarece hidrosolubilitatea lor este mai mare decît a acesteia din urmă. Cu cît indicele de hidrosolubilitate a unui toxic este mai mare, cu atît capacitatea de absorbţie a acestuia, de către organism, este mai mare. Hidrosolubilitatea are o importanţă deosebită, mai ales pentru absorbţia pe cale respiratorie, prin inhalare de substanţe volatile. Liposolubilitatea are o importanţă marcată pentru pătrunderea toxicelor pe cale cutanată, grăsimea tegumentelor reglînd absorbţia pe această cale. Gradul de ionizare influenţează considerabil toxicitatea, uneori, definitoriu. Astfel, compuşii de metale grele sînt cu atît mai toxici, cu cît capacitatea lor de a pune în libertate ioni metalici este mai mare ; de exemplu, mercurul metalic este lipsit de toxicitate, chiar cînd este injectat intravenos. Cantităţi mari de mercur metalic (20 ml), autoadministrat intravenos, în scop de suicid, au produs fenomene de embolie pulmonară extensivă, datorită sferulelor de mercur, fenomene

Scanned with OKEN Scanner

neînsoţite de toxicitate şi care au dispărut după un timp relativ scurt (Celli şi Khan, 1976). Ionii care se formează prin oxidarea biologică a mercurului metalic sînt excretaţi cu uşurinţă prin mucoasa colonului, rinichiului şi prin glandele salivare (Buxton şi colab., 1965). În schimb, cantităţi mici de biclorură de mercur, de numai cîteva grame, pot produce intoxicaţii grave, datorită gradului mare de ionizare a acestui compus (Lowenthal şi colab., 1974). Structura chimică a toxicului, respectiv grupările chimice reactive, stereochimia şi activarea electronică a acesteia determină, în mare parte, gradul de toxicitate al unei substanţe. Dintre grupările chimice de care depinde efectul toxic, cele mai importante sînt :

$=C=O$, $S=$, $=C=C=$, $-NO_2$, $-N=C$, $As-$, halogeni, oxizi, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $P\begin{cases}X\\Y\end{cases}$.

Există şi grupări care intensifică efectul toxic, ca :

oxizi inferiori, halogeni, $-C=C-$, $-C_6H_5$, $-CH_2-C_6H_5$, $-NH_2$ etc.

Legătura toxic-receptor, care se stabileşte la nivel celular, este determinată, în parte, de activitatea optică şi cea geometrică a toxicului. Astfel, izomerul L (—) al hiosciaminei este de 100 de ori mai activ decît izomerul D. În sfîrşit, distribuţia şi conformaţia electronică a moleculelor toxicului influenţează activitatea biologică a acestuia, electronii biologic-activi fiind cei mobili.

*Doza* este factorul cel mai important care determină toxicitatea unei substanţe. În cazul ingestiei de substanţe toxice, trebuie făcută distincţia între doza ingerată şi doza absorbită, respectiv cantitatea de toxic pătrunsă în sînge, lichidul interstiţial şi celule. După doza orală letală, la om, compuşii chimici exogeni au fost împărţiţi în şase categorii sau grade de toxicitate (Hodge şi Gleason, 1975) : substanţe supertoxice, substanţe extrem de toxice, substanţe foarte toxice, substanţe moderat toxice, substanţe slab toxice şi substanţe practic netoxice. Această ierarhizare a toxicităţii comportă discuţii, deoarece doza letală variază de la un toxic la altul. Gradele de toxicitate sînt cuprinse în tabelul 1—4. Noţiunea de doză indică cantitatea de substanţă exogenă, care, introdusă în organism, poate produce un efect determinat. Dacă ne refe-

*Tabelul 1—4*

**Scara toxicităţii. Doza letală orală probabilă, la om (după Hodge şi Gleason, 1975)**

| Nr. crt. | Gradul de toxicitate | Doza în mg/kg | Pentru o persoană de 70 kg |
|---|---|---|---|
| 1 | 6 = supertoxice | 5 mg/kg | 7 picături |
| 2 | 5 = extrem de toxice | 5—50 mg/kg | 7 picături—1 linguriţă |
| 3 | 4 = foarte toxice | 50—500 mg/kg | 1 linguriţă—1 uncie (28,35 g) |
| 4 | 3 = moderat toxice | 0,5—5 g/kg | 1 uncie—1 pintă (0,568 l) |
| 5 | 2 = slab toxice | 5—15 g/kg | 1 pintă—1 quart (2,14 l) |
| 6 | 1 = practic netoxice | 15 g/kg | 1 quart |

Scanned with OKEN Scanner

rim la medicamente, se disting trei tipuri de doze : terapeutice, toxice și letale. Noțiunea de doză minimă se referă la cantitatea cea mai mică dintr-un medicament, care poate avea un efect terapeutic, iar cea de doză maximă, la cantitatea cea mai mare, care se poate administra fără a provoca reacții adverse din partea organismului. Doza terapeutică sau doza optimă, cum i se mai spune, se situează între doza minimă și cea maximă, reprezentînd 1/5—1/3 din doza maximă. Pe de altă parte, pentru marea majoritate a medicamentelor, dozele maxime reprezintă cel puțin 1/4 din doza toxică (Popa, 1978). În terapia modernă se folosesc și alte trei tipuri de doză, situate în limitele dozelor terapeutice : doza de saturație, care reprezintă cantitatea totală de medicament folosită pentru obținerea unei concentrații tisulare active, într-un anumit interval de timp ; doza de atac, care reprezintă doza de saturație administrată inițial, în scopul obținerii rapide a concentrației utile ; doza de întreținere, care reprezintă cantitatea de substanță ce se administrează în continuare, după doza de atac sau doza de saturație, pentru menținerea unei concentrații cvasiconstante a medicamentului în umori și țesuturi și pentru permanentizarea acțiunii farmacodinamice a acestuia. Efectul terapeutic se exprimă prin simbolul $DE_{50}$ sau doza eficace, care reprezintă cantitatea de substanță capabilă să inducă un efect farmacodinamic sau terapeutic la 50% din subiecții folosiți pentru experiment. Doza toxică este cantitatea de substanță exogenă, capabilă să dezvolte, în organismul viu, efecte toxice. În experimentul pe animale, gradul de toxicitate al unei substanțe, administrate *per os* sau *parenteral*, se stabilește prin determinarea dozei letale, notată cu simbolul DL. Doza letală reprezintă doza minimă de substanță care provoacă moartea unui animal adult. Ea nu trebuie confundată cu doza minimă letală, notată cu DML, care reprezintă cantitatea minimă de toxic ce omoară un singur animal din lotul de experiență. Variațiile mari de răspuns individual, la administrarea de doze letale dintr-o substanță, au impus introducerea următoarelor valori ale DL, în funcție de procentajul de animale omorîte : $DL_0$ (doza letală zero, respectiv cantitatea de substanță care determină fenomene toxice grave, dar nu letale, la lotul de experiență) ; $DL_{25}$, $DL_{50}$, $DL_{100}$ (cantitatea de substanță care determină moartea la 25%, 50% și respectiv 100% din animalele lotului de experiență). În practica curentă, gradul de toxicitate al unei substanțe exogene, dedus prin experimentarea pe animale, se exprimă prin simbolul $DL_{50}$, care reprezintă doza ce provoacă moartea, în decurs de 24 de ore, a 50% din animalele unui lot pe care se determină toxicitatea substanței respective. $DL_{50}$ se exprimă în mg/kg, constituind un criteriu de comparație pentru diferitele categorii de toxice. Doza letală medie ($DL_{50}$) este criteriul de bază al intoxicației acute, deoarece valoarea sa se situează în domeniul în care efectul este proporțional cu doza (Galea și colab., 1973). Ea permite extrapolarea mai adecvată a dozelor și stabilirea intervalelor pentru interpretarea toxicității ; servește, de asemenea, la aprecierea categoriilor de toxicitate a substanțelor, a coeficientului terapeutic și, în general, a coeficientului de securitate. După administrarea dozelor, animalele se țin sub observație, înregistrîndu-se reacțiile și comporta-

Scanned with OKEN Scanner

rea acestora, începînd din primele ore de la administrare, cînd au loc pătrunderea substanței, difuziunea și localizarea ei în anumite organe. Observațiile continuă zilnic, timp de 1—7 zile, pentru majoritatea substanțelor și chiar pînă la 15 zile, pentru unele medicamente (citostatice), efectuîndu-se examinări histopatologice de toxicologie analitică. Calcularea și interpretarea $DL_{50}$ se face prin diferite metode (există aproximativ 11 metode de calcul). Între $DL_{50}$ și doza terapeutică există o anumită relație, ce se exprimă prin așa-numitul raport terapeutic. Cu cît acest raport este mai mare, cu atît medicamentul sau substanța sînt mai puțin nocive (Popa, 1978). Raportul $DL_{50}/DE_{50}$ exprimă indicele sau coeficientul terapeutic, care se notează cu simbolul T (Torjescu, 1966) și care dă relații asupra eficacității unui medicament experimentat.

*Concentrația, calea și viteza de pătrundere a toxicului în organism.* Ca și doza, concentrația toxicului este un element hotărîtor în determinismul toxicității. Concentrația substanțelor corozive este definitorie pentru toxicitate. De exemplu, o doză de numai 5 ml de acid sulfuric concentrat poate cauza leziuni mortale, în timp ce aceeași cantitate, în diluție de 2—3 : 1 000, nu are efecte toxice. Concentrația substanțelor toxice gazoase sau volatile din atmosferă este direct proporțională cu toxicitatea. Gazele sau substanțele volatile toxice provoacă manifestări patologice cu atît mai grave, cu cît concentrația acestora, în aerul inspirat, este mai mare. Normele de igienă industrială și comunală au stabilit concentrații maxime admise (CMA) pentru fiecare toxic. Concentrația maximă admisă, pentru o anumită substanță, reprezintă concentrația medie din aer, care, cu excepția cazurilor de hipersensibilitate, nu provoacă nici unuia dintre muncitorii expuși în mod continuu, în mediul de muncă, nici un semn sau simptom de boală sau de condiție fizică rea, ce ar putea fi puse în evidență prin cele mai sensibile teste acceptate pe scară internațională. CMA reprezintă deci concentrația medie, la care muncitorii industriali sau agricoli pot fi expuși fără pericol, cîte opt ore zilnic, de-a lungul unor perioade lungi, însumînd o mare parte din viața lor (Cotrău, 1978). CMA se exprimă în $mg/m^3$ sau ppm *(parts per million,* respectiv $cm^3/m^3$ de aer). Concentrația maximă admisă este clasificată în două grupe : cu „valori plafon" și cu „praguri ce nu vor fi depășite". CMA cu „valori plafon" *(Ceilling Values)* este reprezentată de concentrații care nu trebuie depășite niciodată, nici pentru o perioadă de 10—15 min. Aceste concentrații sînt obligatorii pentru substanțele toxice care produc iritație, sensibilizare sau intoxicație acută, apărută imediat sau după o fază de latență, ca de exemplu, halogenii, oxidul de azot, formaldehida, acidul cianhidric, cloroformul, metilmercaptanul și alte toxice. CMA cu „praguri ce nu vor fi depășite" *(Threshold Limit Values)* se aplică substanțelor toxice ale căror efecte principale se datoresc acumulării, în urma expunerii repetate la concentrații curente (tabelul 1—5). Cifrele CMA nu sînt aceleași în toate țările, date fiind criteriile relativ diferite de stabilire a valorilor acestora. Astfel, raportul între cifra toxicologilor americani și cifra toxicologilor sovietici variază după toxic, de la 5 : 1, pentru cea mai mare parte a substanțelor toxice, la 15 : 1 sau chiar 50 : 1, pentru unele dintre ele (Four-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 1—5*

**CMA cu „praguri care nu vor fi depășite" (*Threshold Limit Values*) pentru cîteva gaze și vapori toxici**

| Nr. crt. | Compusul | ppm | mg/m³ |
|---|---|---|---|
| 1 | Acetona | 1,000 | 2,400 |
| 2 | Acidul cromic și cromații | | 0,1 |
| 3 | Acroleina | 0,1 | 0,25 |
| 4 | Anhidrida arsenică | 0,05 | 0,2 |
| 5 | Anilina | 5 | 19 |
| 6 | Berîliul | | 0,002 |
| 7 | Bioxidul de carbon | 5,000 | 9,000 |
| 8 | Bioxidul de sulf | 5 | 13 |
| 9 | Bisulfatul de carbon | 20 | 60 |
| 10 | Cadmiul (praful și sărurile solubile) | | 0,2 |
| 11 | Dinitrocrezolul | | 0,2 |
| 12 | Dioxanul | 100 | 360 |
| 13 | Fenolul | 5 | 19 |
| 14 | Fluorurile ($CaF_2$) | | 2,5 |
| 15 | Hidrogenul sulfurat | 10 | 15 |
| 16 | Izopropanolul | 400 | 980 |
| 17 | Mercurul (vaporii), compuși organici și anorganici | | 0,05 |
| 18 | Metanolul | 200 | 260 |
| 19 | Nicotina | | 0,5 |
| 20 | Oxidul de carbon | 50 | 55 |
| 21 | Oxidul de azot | 25 | 30 |
| 22 | Oxizii de zinc (fumuri) | | 5 |
| 23 | Ozonul | 0,1 | 0,2 |
| 24 | Plumbul și compușii lui | | 0,2 |
| 25 | Propranolul | 1,000 | 1,800 |
| 26 | Tetraclorura de carbon | 10 | 65 |

nier, 1979). În tabelul 1—6, sînt cuprinse cifrele comparative ale CMA, în S.U.A. și U.R.S.S., pentru cîteva substanțe toxice. CMA este privită în mod critic, în special de autorii francezi, sub aspectul utilității ei (Fournier, 1979). În țara noastră, normele republicane de protecție a muncii stabilesc următoarele: concentrația maximă admisă este concentrația noxelor din zona de muncă, ce nu trebuie depășită niciodată, în nici un moment al zilei. Concentrația medie este concentrația noxelor din zona de muncă, ce nu trebuie depășită pe durata unui schimb de lucru. Toxicitatea este mult mai mare, cînd toxicele sînt introduse în organism *parenteral* sau pe cale respiratorie, comparativ cu calea digestivă *(per os)*. Toxicitatea poate fi nulă pentru unele substanțe toxice care pătrund în organism pe cale orală, ca de exemplu toxicitatea veninului de șarpe, a curarei, heparinei și a altor toxice. Sucurile digestive și alimentele din stomac pot modifica toxicitatea prin diluare, prin micșorarea sau mărirea solubilității toxicului și prin formarea unor compuși cu toxicitate mai redusă sau nulă. Grăsimile existente în tubul digestiv, provenite din alimente și în special din lapte, cresc toxicitatea substanțelor toxice liposolubile, cum sînt compușii or-

*Tabelul 1—6*

**CMA pentru cîteva substanțe toxice în S.U.A. și U.R.S.S.**

| Nr. crt. | Substanța toxică | S.U.A. | U.R.S.S. |
|---|---|---|---|
| 1 | Acetona | 2 400 mg/m³ (1.000 ppm) | 200 mg/m³ |
| 2 | Alcoolul etilic | 1 900 mg/m³ (1.000 ppm) | 1 000 mg/m³ |
| 3 | Aldehida acetică | 180 mg/m³ ( 100 ppm) | 5 mg/m³ |
| 4 | Anilina | 19 mg/m³ ( 5 ppm) | 0,1 mg/m³ |
| 5 | Benzenul | 30 mg/m³ ( 10 ppm) | 5 mg/m³ |
| 6 | Tetraetilul de plumb | 0,100 mg/m³ | 0,005 mg/m³ |

Scanned with OKEN Scanner

ganoclorați și organofosforați, care se absorb cu o viteză mai mare în torentul circulator. Pe de altă parte, grăsimile scad toxicitatea sărurilor de arsen și a altor toxice, prin împiedicarea sau încetinirea absorbției acestora.

*Specia.* Privită prin prisma reacției biologice, toxicitatea unor substanțe nu este aceeași pentru toate speciile de organisme vii. Astfel, păsările pot ingera gîndăcei din specia *Lytta vesicatoria*, fără să sufere vreun efect toxic. Ingestia de către om sau alte animale de praf de gîndăcei, din aceeași specie (cantaridă), provoacă manifestări clinice grave, datorită principiului activ, cantaridina (Presto și Muecke, 1970). Unele plante, ca digitala *(Digitalis purpureea, Digitalis lanata)*, mătrăguna *(Atropa belladonna)* și altele, ingerate de ierbivore, nu le produc acestora nici un fenomen toxic, în timp ce pentru om, aceste plante sînt deosebit de otrăvitoare, prin substanțele toxice pe care le conțin, respectiv digitalicele și alcaloizii midriatici. Planta *Datura stramonium* conține în frunze alcaloizii atropină, hiosciamină și scopolamină. Ingestia semințelor acestei plante, de către om, provoacă fenomene toxice acute, uneori chiar foarte grave (Orr, 1975). De asemenea, feniltioureea, care, la șobolani, produce edem pulmonar, nu are efect toxic la maimuța Rhesus. S-a constatat că există diferențe mari între specii, în ceea ce privește toxicitatea acestei substanțe. Astfel, $DL_{50}$ este de 5 mg/kg, la șobolani, 40 mg/kg, la iepuri, 250 mg/kg, la cobai și 1 000mg/kg la găini (Parke și Williams, 1969). În acest exemplu, diferența între specii, în privința toxicității, se explică prin viteza diferită și forma de eliminare a metabolitului toxic, ca și prin sensibilitatea deosebită a speciilor la acest metabolit (Cotrău, 1978). Dealtfel, diferențele între specii se datoresc, în primul rînd, factorului metabolic care, la rîndul lui, depinde de enzimele care controlează biotransformarea toxicului. Herbicidul paraquat este mult mai toxic pentru șobolan decît pentru om (Conning și Fletcher, 1969).

*Vîrsta, sexul, greutatea corporală și predispoziția individuală.* Toxicitatea uneia și aceleiași substanțe este mai mare la copii decît la adulți. Toxicitatea barbituricelor, spre exemplu, este mai mare la copii, deoarece creierul și măduva spinării acestora sînt proporțional mai dezvoltate decît restul corpului (Popa, 1978). Femeile sînt mai puțin rezistente la agresiunea chimică, receptivitatea lor la toxic fiind mult mai mare în cursul gravidității, lactației și menstrelor. Astfel, $DL_{50}$ a stricninei, injectată subcutanat, este de 4,01 la șobolanul mascul și de numai 1,81, la șobolanul femelă, diferență pusă pe seama faptului că, la șobolanul femelă stricnina este detoxicată mai lent în microzomii hepatici. $DL_{50}$ a parationului administrat oral, la același animal, este de 15 mg/kg corp la mascul și de numai 6 mg/kg corp la femelă, deoarece metabolizarea hepatică a parationului, cu formarea de paraoxon toxic, este mai rapidă la femelă decît la mascul. Aceasta nu este o regulă pentru toate speciile de animale și pentru toate toxicele, parationul fiind tot atît de toxic la șoarece, pisică și cîine, ceea ce indică o rată de metabolizare egală la femelă și mascul (Parke și Williams, 1969). Reacțiile adverse la medicamente se întîlnesc cu o incidență mai mare la femei decît la bărbați, fapt datorat, probabil, metabolismului mai lent al drogurilor, la femei (Hurwitz,

Scanned with OKEN Scanner

1969). Toxicitatea nu este în raport direct cu greutatea şi dimensiunile corpului. Doza limită mortală nu este proporţională cu greutatea, deoarece raportul suprafaţă/volum, la animalul de experienţă, se corelează cu metabolismul şi eliminarea toxicului. Cu cît volumul este mai mic, suprafaţa devine mai mare, în comparaţie cu greutatea, iar metabolismul este mult mai accentuat. De aceea, la animalele dintr-o anumită specie, exemplarele cu greutate mică necesită, proporţional, o cantitate mai mare de substanţă, pentru a răspunde în acelaşi mod ca animalele cu greutate mare (Cotrău, 1978). Există şi unele predispoziţii individuale care intervin în determinismul toxicităţii. Acestea sînt legate, în special, de anumite stări patologice. Astfel, în stările febrile, toxicitatea antipireticelor este mai mare decît în condiţii normale, în timp ce toxicitatea digitalicelor este uşor scăzută. Toleranţa faţă de unele toxice, respectiv capacitatea naturală sau cîştigată a organismului de a suporta doze obişnuit nocive dintr-o substanţă, variază de la o specie la alta şi chiar de la un individ la altul, în cadrul aceleiaşi specii. Aşa de exemplu, toxicitatea atropinei este mai mică la iepure, iar toxicitatea digitalicelor este mai mică la şobolan. Toxicitatea barbituricelor este mai mică la bolnavii epileptici, datorită toleranţei cîştigate faţă de aceste substanţe, probabil, ca o consecinţă a intensificării procesului de detoxicare sau a unei scăderi a sensibilităţii celulelor receptoare.

*Obişnuinţa şi farmacodependenţa.* După definiţia O.M.S., din 1950, „obişnuinţa este o stare care rezultă din consumarea repetată a unei substanţe sau medicament, în dorinţa obţinerii senzaţiei de bine pe care o provoacă şi cu tendinţa slabă sau nulă de a mări doza, creînd o oarecare dependenţă psihică, dar nu şi fizică, neprezentînd sindromul de abstinenţă, iar efectele dăunătoare privind numai pe individ". Obişnuinţa faţă de toxice se constituie în timp, prin administrarea continuă de doze mici şi crescînde, subiectul ajungînd să suporte, fără manifestări toxice, doze care, unei persoane neobişnuite cu acestea, îi pot produce simptome grave şi chiar moartea. Celulele, ţesuturile şi organele subiectului care prezintă obişnuinţă se adaptează încetul cu încetul la efectele substanţei toxice, aşa încît doze mari de toxic rămîn ineficace. Dintre medicamentele care pot duce la fenomenul de obişnuinţă, cele mai des întîlnite sînt barbituricele, unele tranchilizante ca Meprobamatul şi unele stimulante sau euforizante ca amfetamina. Una din bolnavele observate de noi folosea, în mod curent, o doză zilnică de 40 de tablete de Meprobamat. De asemenea, folosirea îndelungată şi abuzivă a laxativelor, antinevralgicelor etc. poate produce obişnuinţă. Spre deosebire de obişnuinţă, farmacodependenţa sau toxicomania medicamentoasă nu este însoţită, în toate cazurile, de creşterea toleranţei progresive la medicament. O.M.S. propunea în 1974 următoarea definiţie a farmacodependenţei : „starea psihică şi uneori fizică, apărută ca rezultat al interacţiunii survenite între un organism viu şi un medicament, stare caracterizată prin modificări de comportament şi alte reacţii ; în această stare, este întotdeauna implicată impulsiunea de a lua medicamente, continuu sau periodic, mai ales în vederea reîntăririi efectelor sale psihice şi, de multe ori, pentru a evita tulburările produse prin lipsa lui". Spre deosebire de obişnuinţă,

Scanned with OKEN Scanner

dependența față de o substanță rezultă din acțiunea conjugată a caracteristicelor personale cu natura mediului socio-cultural și cu proprietățile farmacodinamice ale substanței respective, la care se adaugă cantitatea de toxic consumată, precum și frecvența și modul de administrare a acestuia. Unul și același individ poate fi farmacodependent față de mai multe medicamente sau toxice. Dintre substanțele toxice care dau farmacodependență, cele mai des întîlnite sînt : alcoolul etilic, amfetaminele, barbituricele, tranchilizantele minore, unii compuși din *Canabis sativa* (marihuana), cocaina, unele halucinogene (LSD, mescalina, psilocibina), opiaceele (morfina, codeina), succedantele sintetice ale opiaceelor (metadona, petidina) și unii solvenți organici volatili (toluenul, eterul etilic, acetona, tetraclorura de carbon și altele).

*Alți factori.* Alimentația joacă un rol important în protejarea animalelor de experiență față de substanțele toxice sau, dimpotrivă, un anumit regim alimentar accentuează toxicitatea. Calitatea și cantitatea proteinelor scad sau măresc toxicitatea, în funcție de substanța exogenă (Boyd și Chen, 1978) și de doza acesteia (Suschelet și Causeret, 1974). Cercetări experimentale, efectuate și în țara noastră de Gonțea și colab. (1961 ; 1968), Dumitrache și colab. (1968 ; 1975), au arătat rolul proteinelor în rezistența organismului față de unele substanțe toxice ca : fenilhidrazină, benzen, toluen, xilen, tetracloretilenă. Rezultatele obținute au demonstrat că evoluția intoxicației cu aceste substanțe este considerabil influențată de mărimea rației proteice. Animalele care au beneficiat de regimuri normoproteice, au suportat mai bine toxicul, iar cantitățile biotransformate au fost mai mari la animalele cu regim normoproteic decît la cele cu regim hipoproteic. S-a mai constatat, că asigurarea unui aport proteic adecvat exercită un evident efect hepatoprotector față de acțiunea steatozantă a tetracloretilenei. În cazul anumitor toxice, toxicitatea este scăzută cînd aportul proteic este redus. Așa de exemplu heptaclorul este mai puțin toxic în cazul unui regim hipoproteic, deoarece reducerea enzimelor microzomale nu mai permite transformarea heptaclorului în metaboliți mai toxici. De asemenea, în cazul tetraclorurii de carbon, deficiența proteică împiedică metabolizarea toxicului și apariția compusului $CCl_3$, care este mai toxic decît $CCl_4$, respectiv tetraclorura de carbon. Și aportul de lipide influențează toxicitatea. Atît dieta fără lipide, cît și cea cu exces de lipide, determină scăderea activității enzimelor microzomale, care metabolizează heptaclorul, anilina și hexobarbitalul. Glucidele, în special cele din mierea de albine, scad toxicitatea alcoolului etilic, printr-un mecanism încă neelucidat (Molnar, 1977). Vitaminele din grupul B, îndeosebi vitamina $B_{12}$ și $B_6$, influențează toxicitatea plumbului, avînd un efect benific (Kao și Forbes, 1973). Toxicitatea unei substanțe este mai mare la animalele de experiență și subiecții cu leziuni hepatice și renale, cu deshidratare și alte stări patologice. Leziunile hepatice anterioare intoxicației influențează toxicitatea prin scăderea vitezei de metabolizare a toxicelor la nivelul ficatului, principalul sediu al detoxicării. Așa de exemplu, medicamentele depresoare ale sistemului nervos central sînt metabolizate mai lent în ciroza hepatică, iar sensibilitatea neuronilor cerebrali la aceste medicamente este mult mai

Scanned with OKEN Scanner

mare. Leziunile renale anterioare intoxicaţiei cresc toxicitatea substanţelor exogene, datorită reducerii eliminării metaboliţilor acestora prin rinichi. Deshidratarea perturbează mecanismele fiziologice care protejează organsimul împotriva substanţelor exogene (Baetjer, 1973). Unele boli ereditare ale metabolismului cresc toxicitatea unor substanţe. Astfel, hemoliza, care survine la bolnavii supuşi tratamentului cu acid paraminosalicilic (PAS), este legată de existenţa unor enzimopatii ereditare constituţionale (deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază), dacă nu există o hipersensibilitate la PAS, prin tratamente anterioare, pe cale orală, cu acest drog (Wipf şi colab., 1976). Există o rezistenţă ereditară, determinată genetic, la unele medicamente, ca de exemplu la cumarină şi la succinilcolină, rezistenţă ce se transmite cu caracter dominant. Un alt factor care determină toxicitatea îl constituie interacţiunea substanţelor exogene, ale căror efecte pot fi indiferente, sinergice sau antagonice. Interacţiunea poate avea loc în toate fazele metabolismului substanţelor exogene, şi anume în timpul absorbţiei, fixării de proteine, biotransformării şi eliminării. Efectele sinergice pot rezulta prin adiţie sau sumaţie, cînd substanţele acţionează asupra aceluiaşi tip de receptor sau prin potenţare, cînd substanţele acţionează asupra unor receptori diferiţi. Următoarele cupluri de substanţe sînt sinergice. prin adiţie sau sumaţie : tetraclorura de carbon şi dicloretanul ; morfina şi scopolamina ; adrenalina şi noradrenalina. Următoarele asocieri de substanţe acţionează prin potenţare : alcoolul etilic şi cianamida de calciu ; toluenul şi acetatul de butil ; apa oxigenată şi bioxidul de sulf ; malationul şi dipterexul ; alcoolul butilic şi tetraclorura de carbon (Cornish şi Adefuin, 1967) ; acetatul de vinil şi acidul acetic ; etanolul şi medicamentele psihotrope (Gold-Auvert şi Lacroix, 1970). Efectele antagonice rezultă din acţiunea în sens contrar a două substanţe, cu rezultat global micşorat, nul sau inversat. Substanţa antagonistă micşorează, anulează sau inversează efectul substanţei agoniste. Antagonismul poate fi reversibil sau ireversibil. Mecanismele care stau la baza efectelor antagonice sînt multiple. Formarea unor cupluri de substanţe, cum ar fi citratul de sodiu şi calciu, metalele grele şi substanţele cu grupări tiolice, se explică prin reacţii chimice de neutralizare, cu caracter antidotic. Cînd substanţa antagonistă are structură asemănătoare substanţei agoniste şi cînd ambele acţionează asupra aceloraşi receptori, dar în sens contrar, avem de-a face cu un antagonism competitiv, care este, de obicei, specific şi selectiv. Cînd substanţa antagonistă reacţionează cu alţi centri activi ai receptorului, perturbînd etapele care preced formarea complexului agonist-receptor, avem de-a face cu antagonismul necompetitiv, caracteristic sistemelor enzimatice. În sfîrşit, cînd substanţa antagonistă reacţionează cu receptori diferiţi, tulburînd efectul substanţei agoniste, vorbim de aşa-numitul antagonism indirect sau de efect. Este cazul cuplurilor simpaticomimetice-parasimpaticolitice şi antispastice-spasmogene. În determinismul toxicităţii mai intervin, cu o pondere mare, şi alţi factori, ca viteza de absorbţie, metabolizarea şi modul de distribuţie a toxicelor în organism (vezi capitolul 2).

**Tipurile de intoxicaţii.** Intoxicaţiile se clasifică după trei criterii principale, şi anume : clinico-evolu-

Scanned with OKEN Scanner

tiv, social-juridic și etiologic. După criteriul clinico-evolutiv, se deosebesc intoxicații acute, subacute și cronice. După criteriul social-juridic, intoxicațiile se clasifică în voluntare sau intenționale și involuntare sau accidentale. În cadrul intoxicațiilor voluntare, se disting sinuciderile, omuciderile și toxicomaniile (farmacodependența). După criteriul etiologic, distingem intoxicațiile cu diferite substanțe sau grupuri de substanțe, ca : intoxicația cu oxid de carbon, intoxicația cu alcool metilic, intoxicația cu ciuperci, intoxicația cu tetraclorură de carbon, intoxicația cu metale grele etc.

*Intoxicații acute, subacute și cronice.* Intoxicațiile acute se caracterizează prin instalarea bruscă a simptomatologiei, prin evoluția ei rapidă, în cîteva ore sau cîteva zile, și prin deznodămîntul fatal, în unele cazuri. Cînd simptomele apar imediat după pătrunderea toxicului în organism și evoluează rapid către exitus, este vorba de forma supraacută a intoxicației. De exemplu, ingestia unor doze mari de paration, pe stomacul gol, este urmată după 5—15 min., de instalarea unei simptomatologii grave și de exitus, dacă intervenția terapeutică nu este promptă. De asemenea, inhalarea vaporilor de benzină, într-o atmosferă suprasaturată, duce la instalarea comei și convulsiilor, urmate de deces, dacă bolnavul nu este scos imediat din mediul toxic. Cînd simptomatologia apare după cîteva ore de la expunerea la toxic, cînd aceasta evoluează cu gravitate moderată și cînd moartea poate surveni după 24—48 de ore și mai mult, vorbim de intoxicația subacută. Pe plan experimental, intoxicația acută se definește ca fiind totalitatea efectelor toxice produse de o singură doză, putînd provoca moartea a 50% din animalele din lot, în 24—48 de ore. După Valette (1972), intervalul de timp în care se produce decesul poate fi pînă la 15 zile, deoarece nu toate animalele intoxicate cu aceeași doză mor în același timp. În ceea ce privește intoxicația subacută obținută experimental, ea constă în totalitatea efectelor toxice produse prin administrarea repetată a unui toxic, în aceeași doză, pe o perioadă corespunzătoare la 1/10 din durata de viață medie a speciei animale respective. Criteriile experimentale diferă deci de criteriile folosite în clinica umană pentru definirea intoxicației acute și subacute. Intoxicația cronică, rezultat al ingestiei sau inhalării repetate de doze mici de toxic, se caracterizează prin instalarea lentă și progresivă a simptomatologiei, paralel cu dezvoltarea, tot atît de lentă și progresivă, a leziunilor biochimice, morfopatologice și funcționale, induse de toxic. Majoritatea bolilor profesionale provocate prin expunerea la toxice (saturnismul, silicoza, hidrargirismul, oxicarbonismul cronic etc.) sînt intoxicații cronice. În accepțiunea toxicologiei experimentale, intoxicația cronică este definită ca fiind totalitatea efectelor toxice produse prin administrarea repetată a unui toxic, în aceeași doză, pe o perioadă care corespunde, de obicei, cu cea mai mare parte din viața speciilor care trăiesc puțin sau care corespunde vieții întregi a acestora. Și în clinica umană, intoxicațiile cronice se produc, uneori, prin expunerea la toxic o perioadă de timp care corespunde cu cea mai mare parte din viața activă, în producție, a unor muncitori din mediul industrial și agricol.

*Intoxicații voluntare și accidentale.* Dacă ne referim la adulți și la stu-

diile noastre statistice (Mogoș și colab., 1978), incidența medie a intoxicațiilor acute voluntare este de 79,1%, iar cea a intoxicațiilor involuntare sau accidentale, de 20,9% din cazuri (tabelul 1—7). În statistica

*Tabelul 1—7*

**Distribuția intoxicațiilor voluntare și accidentale între anii 1969—1976 (Spitalul clinic de urgență din București)**

| Nr. crt. | Anul | Total cazuri | Cazuri | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | voluntare | % | accidentale | % |
| 1 | 1969 | 1 970 | 1 714 | 87,0 | 256 | 13,0 |
| 2 | 1970 | 1 881 | 1 521 | 80,9 | 360 | 19,1 |
| 3 | 1971 | 2 141 | 1 632 | 76,2 | 509 | 23,8 |
| 4 | 1972 | 1 962 | 1 544 | 78,7 | 418 | 21,3 |
| 5 | 1973 | 1 599 | 1 243 | 77,7 | 356 | 22,3 |
| 6 | 1974 | 1 641 | 1 285 | 78,3 | 356 | 22,7 |
| 7 | 1975 | 1 679 | 1 292 | 77,0 | 387 | 23,0 |
| 8 | 1976 | 1 722 | 1 315 | 76,4 | 407 | 23,6 |
| | Total | 14 595 | 11 546 | 79,1 | 3 049 | 20,9 |

autorilor francezi (Ginies, Lamisse, Gautier și colab., 1978), pe 1 200 de observații, 90,17% din intoxicații au fost voluntare și 9,83%, accidentale. Autorii au constatat că numărul intoxicațiilor accidentale scade progresiv, în medie cu 3,1% pe an. Astfel, frecvența intoxicațiilor accidentale a fost de 15,6%, în 1967 și de numai 2,3%, în 1975. Din statistica noastră, efectuată pe un număr de 14 595 de observații, rezultă că raportul mediu dintre intoxicațiile acute voluntare și cele accidentale este de 3,8, cu limitele extreme de 3,2 și 6,7 (tabelul 1—7). Tot din studiul nostru, rezultă o corelație strînsă între sex, grupa de vîrstă și tipul intoxicației, corelație asemănătoare cu cea găsită și în statisticile din alte țări. Majoritatea intoxicațiilor acute voluntare se întîlnesc la grupele de vîrstă sub 16 ani și 17—20 ani, adică în perioada de conturare a personalității și de labilitate maximă a sistemului neuroendocrin. Din observațiile noastre, rezultă că un mare număr de bolnavi internați din cauza intoxicațiilor acute voluntare cu diferite substanțe, prezentau un fond nevrotic sau psihopatic nedepistat, iar alții, psihopatii manifeste. Intervenția sexului, ca factor etiologic, în determinarea tipului de intoxicație, apare foarte evidentă, așa cum arată statistica noastră : din 11 546 de cazuri de intoxicații voluntare, 77,3% au fost femei și restul, de 22,7%, bărbați. Statistica autorilor francezi arată valori asemănătoare celor ale noastre, și anume : 72,4% din intoxicațiile voluntare au fost întîlnite la femei și 27,6%, la bărbați. În ceea ce privește intoxicațiile accidentale, care se produc în afara procesului muncii, acestea sînt strîns legate de actul de neglijență privind păstrarea și folosirea substanțelor toxice de uz casnic și gospodăresc, a substanțelor raticide și insecticide, a utilizării combustibililor etc. Tot din statistica noastră rezultă că intoxicațiile accidentale survin mai frecvent la bărbați (59,1%) decît la femei (40,9%). În statistica autorilor francezi la care ne-am referit, proporția bărbaților este de 56,7%, cifră foarte apropiată de cea găsită de noi (Mogoș și colab., 1978).

**Incidența intoxicațiilor acute** variază mult în raport cu sexul, grupa de vîrstă și natura chimică a substanțelor toxice.

*Incidența în funcție de sex și grupa de vîrstă.* Intoxicațiile acute sînt mai frecvente la femei decît la bărbați, raportul fiind de 2,3 : 1. Privită în dinamică, într-o statistică efectuată pe opt ani consecutivi (Mogoș, 1978), distribuția pe sexe a cazurilor de intoxicații acute s-a menținut de la an la an în jurul ci-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 1—8*

**Distribuția pe sexe a cazurilor de intoxicații acute, internate și tratate în Spitalul clinic de urgență București, în anii 1969—1976. Studiu pe 14 595 cazuri**

| Nr. crt. | Anul | Total cazuri | Femei | | Bărbați | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | cazuri | % | cazuri | % |
| 1 | 1969 | 1 970 | 1 469 | 74,6 | 501 | 25,4 |
| 2 | 1970 | 1 881 | 1 332 | 70,8 | 549 | 29,2 |
| 3 | 1971 | 2 141 | 1 451 | 67,8 | 690 | 32,2 |
| 4 | 1972 | 1 962 | 1 362 | 69,4 | 600 | 30,6 |
| 5 | 1973 | 1 599 | 1 088 | 68,0 | 511 | 32,0 |
| 6 | 1974 | 1 641 | 1 155 | 70,4 | 486 | 29,6 |
| 7 | 1975 | 1 679 | 1 153 | 68,7 | 526 | 31,3 |
| 8 | 1976 | 1 722 | 1 162 | 67,5 | 560 | 32,5 |
| | Total | 14 595 | 10 172 | 69,7 | 4 423 | 30,3 |

frei de 69,7%, pentru femei, și de 30,3%, pentru bărbați (tabelul 1—8). Este impresionantă suprapunerea perfectă a datelor statistice rezultate din prelucrarea cazurilor internate și tratate în Spitalul clinic de urgență al municipiului București, cu cele ale Spitalului regional Bretonneau, din Tours, unde, proporția intoxicațiilor acute este de 69,5%, la femei, și de 30,5%, la bărbați (Ginies, Lamisse, Gautier și colab., 1978). Rezultă că sexul reprezintă unul din factorii etiologici importanți ai intoxicațiilor acute, în special a celor voluntare, așa cum am mai menționat. De asemenea, grupa de vîrstă reprezintă factorul etiologic cel mai caracteristic al intoxicațiilor acute, îndeosebi a celor voluntare. Astfel, în statistica noastră, 52,5% aparțin grupelor de vîrstă tinere, între 17—30 de ani. Distribuția incidenței intoxicațiilor acute pe grupe de vîrstă arată că frecvența maximă (26,1%) este situată în grupa de vîrstă 17—20 de ani, după care scade treptat, în așa fel încît în decada a șasea, procentul este de numai 6 (tabelul 1—9). La femei, incidența maximă scade brusc după 20 de ani, în timp ce la bărbați, scăderea este mult mai lentă. Diferența cea mai mare între incidența intoxicațiilor acute la femei și la bărbați, se situează în grupele de vîrstă 17—20 de ani, iar cea mai mică, în decada a șasea și a șaptea de vîrstă (tabelul 1—9) ; aceasta con-

*Tabelul 1—9*

**Distribuția intoxicațiilor acute pe 7 650 de cazuri studiate pe grupe de vîrstă și sex**

| Nr. crt. | Grupa de vîrstă | Total subiecți | | Femei | | Bărbați | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | cazuri | % | cazuri | % | cazuri | % |
| 1 | <16 | 243 | 3,2 | 206 | 3,8 | 37 | 1,7 |
| 2 | 17—20 | 1 996 | 26,1 | 1 662 | 30,4 | 334 | 15,3 |
| 3 | 21—25 | 1 248 | 16,3 | 952 | 17,4 | 296 | 13,6 |
| 4 | 26—30 | 776 | 10,1 | 523 | 9,6 | 253 | 11,6 |
| 5 | 31—35 | 687 | 9,0 | 459 | 8,4 | 228 | 10,5 |
| 6 | 36—40 | 677 | 8,9 | 474 | 8,7 | 203 | 9,3 |
| 7 | 41—45 | 564 | 7,4 | 353 | 6,4 | 211 | 9,7 |
| 8 | 46—50 | 539 | 7,0 | 334 | 6,1 | 205 | 9,4 |
| 9 | 51—60 | 470 | 6,1 | 256 | 4,7 | 214 | 9,8 |
| 10 | 61—70 | 292 | 3,8 | 164 | 3,0 | 128 | 5,9 |
| 11 | 71—80 | 119 | 1,6 | 62 | 1,1 | 57 | 2,6 |
| 12 | >80 | 39 | 0,5 | 25 | 0,4 | 14 | 0,6 |
| | Total | 7 650 | 100 | 5 470 | 100 | 2 180 | 100 |



Scanned with OKEN Scanner

stituie un important element etiologic diferenţial. Şi în privinţa repartiţiei intoxicaţiilor pe grupe de vîrstă, statistica noastră este asemănătoare cu cea a autorilor francezi, care au constatat că 48% din bolnavi se încadrează în grupa de vîrstă 15—30 de ani, din care, 32% în grupa 20—30 de ani. Intoxicaţiile acute voluntare au fost constatate în 84% din cazuri în grupele de vîrstă sub 50 de ani, frecvenţa lor diminuînd în decadele următoare, în favoarea intoxicaţiilor accidentale, care cresc, ca incidenţă, odată cu vîrsta.

Substanţele exogene, cauzatoare de intoxicaţii acute voluntare şi accidentale, alcătuiesc un spectru foarte larg, de peste 200 de compuşi. În studiul nostru, efectuat pe 7 717 cazuri de intoxicaţii acute, urmărind incidenţa diferitelor substanţe toxice, am observat că cele mai des întîlnite au fost, în ordinea frecvenţei : medicamentele, insecticidele, fungicidele şi raticidele ; compuşii cu acţiune caustică ; alcoolul etilic ; gazele toxice ; ciupercile ; solvenţii organici ; alcoolul metilic ; detergenţii ; distilaţii de petrol ; toxicele industriale ; unele substanţe naturale ; methemoglobinizantele nespecifice şi un procent minim de substanţe necunoscute şi diverse. Aşadar, după cum rezultă din tabelul 1—10, în mai mult de jumătate din cazuri, substanţele care au indus intoxicaţia acută au fost reprezentate de medicamente. Cele mai multe intoxicaţii au fost polimedicamentoase, iar cele monomedicamentoase au fost determinate, în ordinea frecvenţei, de : benzodiazepine, fenotiazine, barbiturice, bromoval, extraveral, izoniazidă, antinevralgice, Meprobamat, chinină, digitală, Bergonal şi altele (tabelul 1—11). Substanţele toxice nemedicamentoase (redate în tabelul 1—10) sînt numeroase şi constituie agentul cauzal al intoxicaţiilor acute studiate de noi numai în 44,6% din

*Tabelul 1—10*

**Incidenţa diferitelor substanţe toxice, în ordinea frecvenţei (studiu pe 7 717 cazuri)**

| Nr. crt. | Substanţa | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Medicamente | 4 273 | 55,4 |
| 2 | Insecticide, fungicide, raticide | 880 | 11,4 |
| 3 | Caustice | 717 | 9,3 |
| 4 | Alcool etilic | 353 | 4,6 |
| 5 | Gaze toxice | 254 | 3,3 |
| 6 | Ciuperci | 161 | 2,1 |
| 7 | Solvenţi organici | 116 | 1,5 |
| 8 | Alcool metilic | 92 | 1,2 |
| 9 | Detergenţi | 66 | 0,9 |
| 10 | Distilaţi de petrol | 58 | 0,7 |
| 11 | Toxice industriale | 42 | 0,5 |
| 12 | Substanţe naturale | 34 | 0,4 |
| 13 | Methemoglobinizante nespecifice | 7 | 0,1 |
| 14 | Necunoscute | 238 | 3,1 |
| 15 | Diverse | 426 | 5,5 |
| | Total | 7 717 | 100 |

*Tabelul 1—11*

**Incidenţa intoxicaţiilor acute prin diferite medicamente**

| Nr. crt. | Substanţa medicamentoasă | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Polimedicamentoase | 1 496 | 35,0 |
| 2 | Benzodiazepine | 735 | 17,2 |
| 3 | Fenotiazine | 524 | 12,3 |
| 4 | Barbiturice | 343 | 8,0 |
| 5 | Bromoval | 179 | 4,2 |
| 6 | Extraveral | 141 | 3,3 |
| 7 | Izoniazidă | 129 | 3,0 |
| 8 | Antinevralgice | 107 | 2,5 |
| 9 | Meprobamat | 102 | 2,4 |
| 10 | Chinină | 32 | 0,7 |
| 11 | Digitală | 24 | 0,6 |
| 12 | Bergonal | 24 | 0,6 |
| 13 | Diverse | 304 | 7,1 |
| 14 | Nespecificate | 133 | 3,1 |
| | Tot al | 4 273 | 100 |

Scanned with OKEN Scanner

cazuri. Din grupa insectofungicidelor și raticidelor, pe primul loc s-au situat substanțele organofosforate și apoi substanțele organoclorate, urmate de un procent relativ mare de cazuri în care natura substanței nu a putut fi precizată (tabelul 1—12).

*Tabelul 1—12*

**Incidența intoxicațiilor acute prin insectofungicide și raticide**

| Nr. crt. | Substanța | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Organofosforate | 364 | 41,4 |
| 2 | Organoclorate | 162 | 18,4 |
| 3 | Raticide | 67 | 7,6 |
| 4 | Nespecificate | 287 | 32,6 |
| | Total | 880 | 100 |

În grupa substanțelor caustice, pe primul loc s-a situat soda caustică, urmată de soda calcinată și apoi de acidul sulfuric și apa tare, acidul azotic, perhidrolul, hidroxidul de amoniu, acidul clorhidric, acidul acetic, clorura de var, cloramina, sulfatul de cupru, acidul formic, clorura de zinc, permanganatul de potasiu și altele (tabelul 1—13). Dintre gazele toxice, oxidul de carbon a deținut frecvența cea mai mare (80,7%), urmat de gazele menajere, gazul metan, gazele de sudură și gazele de canal (tabelul 1—14). După

*Tabelul 1—13*

**Incidența diferitelor substanțe caustice în ordinea frecvenței**

| Nr. crt. | Substanța caustică | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Sodă caustică | 302 | 39,5 |
| 2 | Sodă calcinată | 136 | 17,8 |
| 3 | Acid sulfuric | 67 | 8,8 |
| 4 | Apă tare | 53 | 6,9 |
| 5 | Acid azotic | 36 | 4,7 |
| 6 | Perhidrol | 36 | 4,7 |
| 7 | Hidroxid de amoniu | 22 | 2,9 |
| 8 | Acid clorhidric | 18 | 2,3 |
| 9 | Acid acetic | 13 | 1,7 |
| 10 | Clorură de var | 11 | 1,4 |
| 11 | Cloramină | 10 | 1,3 |
| 12 | Sulfat de cupru | 8 | 1,1 |
| 13 | Acid formic | 7 | 0,9 |
| 14 | Clorură de zinc | 5 | 0,6 |
| 15 | Permanganat de potasiu | 4 | 0,5 |
| 16 | Altele | 19 | 2,5 |
| 17 | Nespecificate | 18 | 2,4 |
| | Total | 765 | 100 |

*Tabelul 1—14*

**Incidența intoxicațiilor acute cu gaze toxice**

| Nr. crt. | Substanța | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Oxid de carbon | 205 | 80,7 |
| 2 | Gaze menajere (utilitare) | 29 | 11,4 |
| 3 | Gaz metan | 14 | 5,5 |
| 4 | Gaze de sudură | 4 | 1,6 |
| 5 | Gaze de canal | 2 | 0,8 |
| | Total | 254 | 100 |

cum se observă, în statistica noastră nu figurează gazele toxice industriale, intoxicațiile accidentale survenite în mediul industrial neinternîndu-se în Spitalul clinic de urgență al municipiului București. Dintre solvenții organici, tinerul și acetona au fost cel mai des cauzatoare de intoxicații acute, urmate de tetraclorura de carbon, toluenul, sulfura de carbon și altele (tabelul 1—15). Dis-

*Tabelul 1—15*

**Incidența intoxicațiilor acute cu solvenți organici**

| Nr. crt. | Substanța | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Tiner | 67 | 57,8 |
| 2 | Acetonă | 24 | 20,7 |
| 3 | Tetraclorură de carbon | 5 | 4,3 |
| 4 | Toluen | 5 | 4,3 |
| 5 | Sulfură de carbon | 2 | 1,7 |
| 6 | Nespecificate | 13 | 11,2 |
| | Total | 116 | 100 |

Scanned with OKEN Scanner

tilaţii de petrol au fost reprezentaţi cel mai adesea de benzină şi, mai puţin, de petrolul lampant, petrosinul şi motorina (tabelul 1—16). În

*Tabelul 1—16*

**Incidenţa intoxicaţiilor acute cu derivaţi de petrol**

| Nr. crt. | Substanţa | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Benzină | 40 | 69,0 |
| 2 | Petrol lampant | 9 | 15,5 |
| 3 | Petrosin | 5 | 8,6 |
| 4 | Motorină | 4 | 6,9 |
| | Total | 58 | 100 |

ceea ce priveşte toxicele industriale, acestea au avut o pondere mai mică în statisticile noastre, fiind reprezentate de tricloretilen, formol, etilenglicol, clorura de metil, percloretilena şi anilina (tabelul 1—17). Este

*Tabelul 1—17*

**Incidenţa intoxicaţiilor acute cu toxice industriale**

| Nr. crt. | Substanţa | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Tricloretilen | 11 | 27,5 |
| 2 | Formol | 9 | 22,5 |
| 3 | Etilenglicol | 7 | 17,5 |
| 4 | Clorură de metil | 5 | 12,5 |
| 5 | Percloretilenă | 5 | 12,5 |
| 6 | Anilină | 3 | 7,5 |
| | Total | 40 | 100 |

de menţionat, că aproape toate intoxicaţiile cu etilenglicol s-au produs prin ingestia accidentală de lichid antigel, folosit pentru radiatoarele automobilelor. În sfîrşit, dintre substanţele naturale care au fost folosite sub formă de infuzii sau extracte alcoolice, menţionăm : leandrul, ricinul şi filodendronul (tabelul 1—18) ; boabele de ricin au fost

*Tabelul 1—18*

**Incidenţa intoxicaţiilor acute cu substanţe toxice naturale**

| Nr. crt. | Substanţa | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Leandru | 23 | 67,6 |
| 2 | Boabe de ricin | 7 | 20,6 |
| 3 | Filodendron | 2 | 5,9 |
| 4 | Tutun | 2 | 5,9 |
| | Total | 34 | 100 |

ingerate ca atare. Şi în privinţa naturii toxicului, statistica noastră este asemănătoare cu cea a autorilor francezi la care ne-am referit, însă cu unele deosebiri. Astfel, frecvenţa intoxicaţiilor medicamentoase este mai mare în statistica autorilor francezi (86%) decît în statistica noastră (55,4%). Psihotropele au fost cel mai des folosite şi în special barbituricele, benzodiazepinele şi alte tranchilizante. Proporţia intoxicaţiilor cu alcool etilic a fost de 3,2%, faţă de 4,6%, în statistica noastră, iar cea de oxid de carbon, de 3,1%, faţă de 2,8%, în statistica noastră. În sfîrşit, incidenţa intoxicaţiilor acute voluntare, prin substanţe toxice folosite în agricultură, este de 2,4%, în statistica autorilor francezi şi mult mai mare în statistica noastră (tabelul 1—12).

## Bibliografie

ARIËNS, E. J., SIMONIS, A. M. şi OFFERMEIER, J. — Introduction to General Toxicology, Academic Press Inc., New York, San Francisco, London, 1976, p. 145.

Scanned with OKEN Scanner

BAETJER, A. M. — *Arch. environm. Hlth.*, 1973, 26, 61.
BANCIU, D. și OARDĂ, M. — Intoxicațiile acute, Editura medicală, București, 1964, p. 11.
BERMAN, L. B. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 240, 265.
BOYD, E. M. și CHEN, C. P. — *Arch. environm. Hlth.*, 1968, 17, 156.
BUXTON, J. T. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 193, 573.
CAMERON, J. M. — *Practitioner*, 1971, 207, 543.
CELLI, B. și KHAN, A. M. — *New. Engl. J. Med.*, 1976, 16, 883.
CONNING, D. M. și FLETCHER, K. — *Brit. med. Bull.*, 1969, 25, 45.
CORNISH, H. H. și ADEFUIN, J. — *Arch. environm. Hlth.*, 1967, 14, 447.
COTRĂU, M. — Toxicologie. Principii generale, Editura Junimea, Iași, 1978, p. 6.
DĂRĂCHE, R. — *Ann. Nutr. (Paris)*, 1974, 28, 297.
DIMITRIU, C. GH., SCHÄCHTER, A., MOGOȘ, GH. — Intoxicațiile acute, Editura medicală, București, 1970.
DUMITRACHE, S. și colab. — *Igiena (Buc.)*, 1969, 18, 613.
DUMITRACHE, S. și colab. — *Igiena (Buc.)*, 1975, 24, 147.
FABRE, R., TRUHAUT, R. — Précis de toxicologie, vol. I—II, 1960—1961, Soc. d'édition d'enseignement supérieur, Paris.
FOURNIER, E. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 37, 2 592.
FRÉJAVILLE, J. P., BOURDON R. — Toxicologie clinique et analytique, ed. a II-a, Flammarion et Cie, Paris, 1975.
GALEA, V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 21, 443.
GAULTIER, M., FRÉJAVILLE, J. P. — *Gaz. méd. (Paris)*, 1973, 80, 2 403.
GHODSE, A. H. — *Brit. med. J.*, 1977, 1, 805.
GINIES, G., LAMISSE, F., GAUTIER J. și colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1978, 54, 1 130.
GOLD-AUVERT, PH., LACROIX J. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1970, 28, 855.
GONȚEA, A. I. și colab. — *Med. internă (Buc.)*, 1961, 13, 1 529.
GONȚEA, I. și colab. — *Stud. Cercet. Biochim.*, 1968. 11, 159.
GONZALES, T. A. și colab. — Legal Medicine, Pathology and Toxicology, ed. a II-a, Appleton-Century-Crofts, New York, 1954.
HODGE, G., GLEASON, S. — Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning., ed. a IV-a, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
HURWITZ, N. — *Brit. med. J.*, 1969, 1, 536.
JOUANY, J. M. — *Ann. Nutr. (Paris)*, 1974, 28, 207.
KAO, R. L. C., FORBES, R. M. — *Arch. environm. Hlth.*, 1973, 27, 31.
LAMISSE, F. și colab. — *Sem. Hôp., Paris*, 1973, 49, 2 757.
LOWENTHAL, D. T. și colab. — *Arch. intern. Med.*, 1974, 134, 139.
MOGOȘ, GH. și colab. — Aspecte etiologice, clinice și terapeutice în intoxicațiile acute, Coraport la Consfătuirea anuală de Medicină legală, U.S.S.M., Craiova, 21 decembrie, 1977.
MOGOȘ, GH. — Observații privind incidența și structura etiologică a intoxicațiilor acute exogene, internate și tratate în Spitalul clinic de urgență al municipiului București, Coraport la Primul Simpozion național de toxicologie, U.S.S.M., București, 16—17 iunie, 1978.
MOGOȘ, GH. — Urgențe în medicina internă, Editura didactică și pedagogică, București, 1978, p. 532.
MOLNAR, V. — Influența mierii de albine asupra efectelor alcoolului în organism, Consfătuirea anuală de Medicină legală, U.S.S.M., Craiova, 21 decembrie, 1977.
OCHS, H. și colab. — *Münch. med. Wschr.*, 1975, 117, 1 117.
ORR, R. — *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1975, 54, 158.
PARKE, D. V., WILLIAMS, R. T. — *Brit. med. Bull.*, 1969, 2, 256.
PHAM, Q.-T. și colab. — *Rev. Épidém. Santé publ.*, 1977, 25, 255.
POPA, I., POPA, L. — *Clujul med.*, 1971, 44, 335.
POPA, L., POPA, I. — *Clujul med.*, 1972, 45, 559.
POPA, G., LACATIS, D. — *Rev. med.-chir.*, Iași, 1973, 77, 49.
POPA, I. — Toxicologie, Editura medicală, București, 1978, p. 18.
PRESTO, A. J., MUECKE, E. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 214, 591.
RENOVAMZ, H.-D. — *Med. Wschr.*, 1974, 28, 28.
SANOTKI, I. V. — *Ghigh. Tr. prof. Zabol.*, 1970, 14, 43.

Scanned with OKEN Scanner

# ABSORBŢIA, DISTRIBUŢIA, BIOTRANSFORMAREA ŞI ELIMINAREA TOXICELOR

Efectul toxic sau intoxicaţia este rezultatul unei serii de procese dintre care, cele mai importante sînt : expunerea la toxic ; absorbţia toxicului, respectiv pătrunderea lui în mediul intern ; distribuţia toxicului ; biotransformarea toxicului ; eliminarea toxicului ; interacţiunea toxic-structură biologică, toxic-receptor. Unii autori (Ariëns, Simonis şi Offermeier, 1976) deosebesc trei faze principale în procesul dezvoltării efectului toxic : faza de expunere (farmaceutică), faza toxokinetică (farmacokinetică) şi faza toxodinamică (farmacodinamică) (fig. 2—1). Atît diagnosticul organo-funcţional, cît şi terapia specifică şi nespecifică a intoxicaţiilor acute, se sprijină pe cunoştinţele de care dispunem cu privire la căile de pătrundere şi absorbţie a toxicelor, distribuţia, depozitarea, biotransformarea şi eliminarea acestora.

## Căile de pătrundere şi absorbţie a toxicelor

**Căile de pătrundere.** În practica medicală de urgenţă, căile de pătrundere a toxicelor în organism sînt (în ordinea preponderenţei) : digestivă, respiratorie, transcutanată, parenterală, transplacentară şi alte căi (tabelul 2—1).

*Calea digestivă.* Majoritatea intoxicaţiilor acute, voluntare şi accidentale, cu substanţe toxice în stare lichidă sau solidă, se produc pe cale

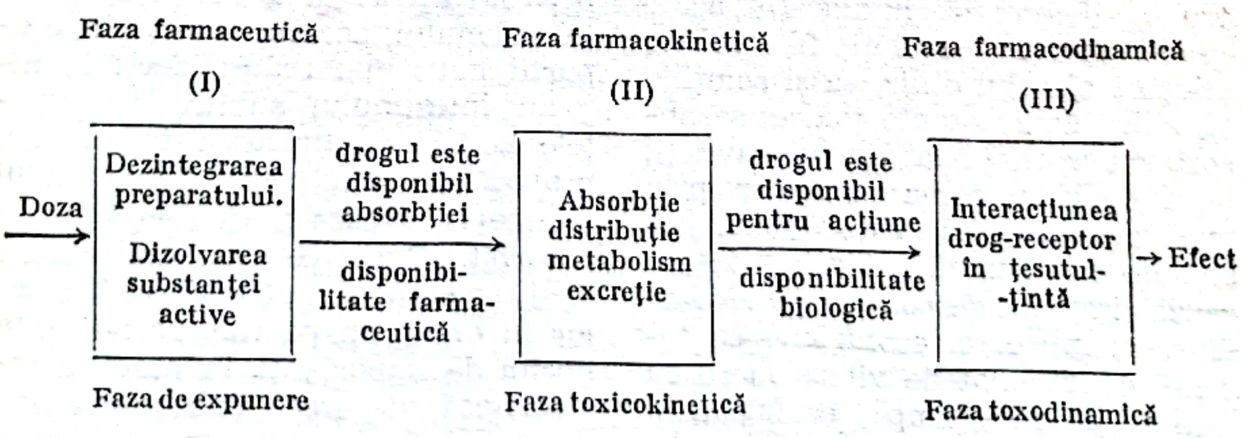


*Fig. 2—1* — Cele trei faze ale acţiunii toxicelor (după Ariëns şi colab., 1976).

*Tabelul 2—1*

**Căile de pătrundere a toxicelor în organismul uman**
**(studiu pe 14 595 de cazuri)**

| Nr. crt. | Calea de pătrundere | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Digestivă | 12 493 | 85,6 |
| 2 | Respiratorie | 1 693 | 11,6 |
| 3 | Transcutanată | 394 | 2,7 |
| 4 | Alte căi | 15 | 0,1 |
| | Total | 14 595 | 100 |

digestivă, deci prin ingestia acestora. Toxicele se pot absorbi la nivelul tuturor segmentelor tubului digestiv, dar cu predominanţă la nivelul intestinului subţire, organul specializat pentru funcţia de absorbţie. Prin mucoasa bucală se pot absorbi, teoretic, toate substanţele hidrosolubile, care trec direct în circulaţia generală, prin intermediul sistemului cav superior. Timpul de contact cu mucoasa cavităţii bucale fiind foarte scurt, cantităţile de toxic care se absorb la acest nivel sînt extrem de mici, de unde decurge importanţa redusă a segmentului bucal al tractului digestiv în producerea intoxicaţiilor acute. În cazul substanţelor supertoxice, ca de exemplu cianura de potasiu, nicotina şi alte cîteva, cantităţile care se absorb la nivelul cavităţii bucale sînt suficiente pentru a determina intoxicaţii acute grave, uneori cu evoluţie fatală. Este ştiut că alcoolul etilic, ca şi soluţiile alcoolice de substanţe toxice, se absorb cu uşurinţă la nivelul cavităţii bucale. Pătrunderea toxicelor prin mucoasa esofagiană este practic lipsită de importanţă toxicologică, din cauza timpului de contact extrem de scurt al mucoasei esofagiene cu toxicul, condiţionat de viteza mare cu care se produce timpul esofagian al deglutiţiei. În cazul ingestiei de substanţe caustice, ca acizi tari, baze tari, unele săruri anorganice, ca de exemplu clorura de zinc, precum şi alte toxice caustice ca perhidrolul şi altele, nu se produce absorbţia acestora. Prin contactul lor cu mucoasa esofagiană, toxicele produc leziuni de diferite grade, datorită rapidităţii cu care aceste substanţe caustice reacţionează cu materia vie din structurile peretelui esofagian. Pătrunderea toxicului în organism prin mucoasa gastrică dobîndeşte importanţă practică în toate cazurile în care substanţa toxică este hidrosolubilă, ca şi în cazurile în care aceasta produce un spasm piloric prelungit. Absorbţia la acest nivel este totuşi limitată de structura histologică a mucoasei gastrice, neadaptată funcţiei de absorbţie, ca şi de conţinutul crescut în colesterol al acestei mucoase. Toxicele care irită mucoasa gastrică pot declanşa vărsături, care limitează, de asemenea, absorbţia lor. Mucoasa intestinului subţire, în a cărei structură se află organele absorbţiei, respectiv vilozităţile intestinale, reprezintă locul de elecţie pentru pătrunderea toxicelor ingerate, în mediul intern. Majoritatea toxicelor ingerate, cu excepţia substanţelor caustice, care rareori ajung în intestinul subţire (din cauza spasmului piloric), se absorb la acest nivel. În ceea ce priveşte absorbţia toxicelor la nivelul colonului, aceasta are loc în proporţii mult mai reduse decît la nivelul intestinului subţire. Substanţele care irită mucoasa intestinală, provocînd accelerarea tranzitului (diaree), limitează cantitatea de toxic absorbit. Cu excepţia unor clisme medicamentoase, pătrunderea toxicelor în organism pe cale rectală este lipsită de importanţă în practica toxicologică, deoarece substanţele ingerate sînt absorbite înainte de a

Scanned with OKEN Scanner

ajunge în segmentul terminal al tubului digestiv, respectiv rectul. Unele toxice, înainte de a fi absorbite, sînt degradate chimic ; amintim în acest sens hidrolizarea esterilor. De asemenea, flora intestinală poate juca un rol important în degradarea chimică a substanțelor ingerate. Un exemplu îl constituie azocompușii, care pot fi reduși la amine aromatice, a căror toxicitate este mult mai mare, de îndată ce au pătruns în mediul intern.

*Calea respiratorie.* Toate toxicele în stare gazoasă se absorb pe cale respiratorie, traversînd membrana alveolo-capilară prin mecanisme asemănătoare cu cele care guvernează hematoza (halogeni și derivați gazoși ; derivați gazoși de sulf, azot, fosfor și arsenic ; derivați oxigenați ai carbonului ; sulfura de carbon ; acidul cianhidric gazos etc.). La nivelul plămînilor se mai absorb și substanțele lichide cu tensiune mare de vapori (acetona, benzina, eterul etilic, formaldehida, tetraclorura de carbon, dicloretilena, tricloretilena etc.). Tot la acest nivel se mai absorb particulele fine, lichide și solide, cu diametrul între 1—10 milimicroni, care se află în suspensie stabilă în aer și care formează aerosoli, fumuri și ceață. Aceste particule de dimensiuni mici pătrund cu ușurință pînă în sacii alveolari, unde, luînd contact cu suprafața alveolară, traversează membrana alveolo-capilară, trec în sîngele circulației funcționale pulmonare și apoi, în circulația generală. Astfel, pulberile metalice de dimensiunile aerosolilor se mențin în suspensie în aerul inspirat și nu sînt reținute în căile aeriene superioare, datorită încărcăturii lor electrice. Gazele și vaporii, care sînt inerte din punct de vedere chimic (nu atacă structurile pulmonare), se absorb în raport de coeficientul de distribuție (D), determinat în principal de solubilitatea substanțelor în apă, unul din componentele esențiale din punct de vedere cantitativ ale plasmei. Coeficientul de distribuție este un raport între concentrația toxicului în sîngele arterial, exprimată în mg/litru, și concentrația toxicului în aerul alveolar, exprimată, de asemenea, în mg/litru. Gazele și vaporii activi din punct de vedere chimic, ca de exemplu acizii, bazele și gazele iritante, își exercită toxicitatea în primul rînd asupra structurilor pulmonare, din care cauză, absorbția acestor toxice este redusă în sînge, comparativ cu a altor compuși. Substanțele chimice care se găsesc sub formă de ceață sau praf nu sînt întotdeauna absorbite, dar pot fi reținute în parenchimul pulmonar. Un exemplu îl constituie compușii siliciului și ai carbonului, ale căror particule reținute produc silicoza și antracoza, cele mai frecvente pneumoconioze cunoscute.

*Calea transcutanată.* Pielea reprezintă o cale importantă de pătrundere a toxicelor în organism. Substanțele hidrosolubile pătrund în cantități neînsemnate, din cauza stratului lipidic, provenit din activitatea secretorie a glandelor sebacee. Dimpotrivă, substanțele liposolubile pătrund cu ușurință prin piele, deoarece ele se dizolvă în stratul de grăsime, care tapetează pielea. Prin piele se absorb o mulțime de toxice, printre care nicotina, tetraetilul de plumb, o serie de solvenți cloruraţi și insecticide organoclorate, amine aromatice, nitroderivați, unele substanțe minerale aflate în suspensii foarte fine (sărurile de taliu și mercur), substanțe gazoase și volatile, ca hidrogenul sulfurat, oxidul și bioxidul de carbon, acidul cian-

Scanned with OKEN Scanner

hidric, unele substanțe organice ca hidrocarburile alifatice lichide (de la $C_6$—$C_{10}$), hidrocarburile aromatice etc. Gradul de pătrundere prin piele a unor substanțe medicamentoase este crescut, cînd acestea sînt introduse în unguente (emulsie de apă în grăsime) sau creme (emulsie de grăsime în apă). Pătrunderea prin piele a toxicelor este influențată de umiditatea acesteia, de temperatură și de contactul strîns al îmbrăcămintei contaminate cu pielea. Pielea cu excoriații condiționează și pătrunderea toxicelor hidrosolubile, ceea ce contraindică dezafectarea pielii prin spălarea și frecarea ei cu materiale abrazive. Unele toxice, ca fenolul și acidul salicilic, pătrund prin piele în special datorită proprietăților keratolitice ale acestora. Acizii tari și bazele tari provoacă leziuni caustice.

*Calea parenterală.* Pătrunderea toxicelor pe cale parenterală are importanță minoră pentru practica toxicologică, deoarece cazurile de intoxicație pe cale intravenoasă, subcutanată, intramusculară și intrarahidiană sînt foarte rare. Astfel, numărul cazurilor pe care le-am întîlnit în practică în decursul a 20 de ani de asistență medicală de urgență a bolnavilor intoxicați este de ordinul zecilor. Sînt citate cazuri de autoadministrare chiar de mercur metalic, pe cale subcutanată (Hill, 1967) și intravenoasă (Celli și Chan, 1976), în scop de suicid.

*Calea transplacentară.* O mare parte din toxice pot trece de la mamă la făt prin bariera placentară, a cărei structură anatomică permite trecerea, în circulația fetală, a substanțelor vehiculate de sîngele matern. Etanolul traversează bariera placentară și se distribuie în toată faza apoasă a fetusului (Ditts, 1970). Alcoolul etilic, consumat de către mamă, provoacă încetinirea creșterii intrauterine a fătului (Ulleland și colab., 1970) și „sindromul de alcoolism fetal" cu consecințele sale, multiplele anomalii congenitale. A fost descrisă și intoxicația acută transplacentară cu etanol (Cook și colab., 1975). Hidrocarburile clorate, ca DDT și metabolitul lui DDE, au fost detectate chiar în ou (ovulul fecundat), de unde, efectul probabil teratogen al acestora (O'Leary și colab., 1970). În cursul tratamentelor cu indometacină aplicate la mamă, drogul traversează bariera placentară, atingînd concentrația maximă după 1—3 ore (Parks și colab., 1978). Lista substanțelor toxice exogene care trec de la mamă la făt este foarte mare. Amintim doar cîteva grupe de substanțe: gaze și lichide volatile, medicamente, metale grele, benzen, benzină etc.

*Alte căi.* Toxicele mai pot pătrunde în organism prin mucoasa conjunctivală, nazală și vaginală, ca și prin seroase. Mucoasele, fiind lipsite de epiderm și puternic vascularizate, pot fi ușor traversate de substanțele toxice cu care vin în contact. La nivelul mucoaselor se absorb cu ușurință gazele, lichidele și chiar pulberile fine, amorfe sau cristalizate, cu condiția să fie solubile. Mucoasa vaginală, uterină și uretrală pot constitui căi de absorbție în cazul spălăturilor cu soluții antiseptice concentrate de oxiclorură de mercur sau prin administrarea de ovule, care conțin diferite medicamente cu grad mare de toxicitate. Unele medicamente injectate în seroase (cavitățile pleurală, peritoneală, sinovială) sînt absorbite rapid în sînge, datorită structurii acestora, respectiv epiteliului pavimentos subțire și vascularizației lor foarte abundente.

Scanned with OKEN Scanner

**Absorbția toxicelor** reprezintă trecerea din mediul extern în sînge sau în limfa circulantă (Valette, 1972). Deși organele prin care se absorb toxicele sînt foarte diferite sub raport structural, absorbția este guvernată de mecanisme și legi comune (Wagner, 1969 ; Schanker, 1962). De regulă, pentru ca o substanță toxică să fie absorbită, ea trebuie să se găsească în stare de soluție, chiar în cazul cînd se absoarbe prin plămîni, unde particulele de praf sau gazele sînt dizolvate mai întîi în pelicula de lichid care tapetează alveolele și bronhiile. Absorbția presupune transportul prin membrane, proces guvernat de anumite legi (Kasik, 1971).

*Mecanismul absorbției.* Absorbția se face atît prin difuziune simplă sau transport masiv, cît și prin transport activ (Ariëns, Simonis și Offermeier, 1976). Orice pătrundere a toxicelor din mediul extern în mediul intern, ca și din mediul intern în diferite celule, implică un transfer transmembranar (Schanker, 1962). Traversarea membranelor este condiționată de mai mulți factori, printre care : natura chimică și organizarea moleculelor constitutive ale membranei ; proprietățile fizico-chimice ale toxicului ; structura fizico-chimică a moleculelor mediului, de o parte și de cealaltă a membranei (Schanker și colab., 1961 ; Cotrău, 1978). Difuziunea simplă sau pasivă este o modalitate de transport, care se realizează printr-o mișcare simplă, pasivă a toxicului, dintr-un compartiment cu concentrație mai mare spre altul cu concentrație mai mică, pînă la realizarea unui echilibru. La baza difuziunii simple stă permeabilitatea selectivă a membranei. Difuziunea simplă sau transferul pasiv se produce, în general, fără consum de energie, reprezentînd cel mai frecvent mecanism de transport prin membrane biologice. Factorii determinanți ai difuziunii simple sînt liposolubilitatea și mărimea moleculelor, în sensul că substanțele mai liposolubile și cu molecule mai mici traversează membranele cu viteză mai mare decît cele lipofobe și cu molecule mai mari (Bedeleanu și Kory, 1976). Fenomenul se explică prin faptul că membranele biologice sînt de structură lipoproteică, ceea ce face ca acei compuși cu liposolubilitate mare să traverseze membrana mult mai rapid decît cei hidrosolubili. Compușii cu coeficient mare de repartiție lipide/apă difuzează cel mai rapid. Dintre toxicele care se absorb prin mecanismul difuziunii simple, pasive, menționăm doar cîteva : halogenii și derivații gazoși ai acestora ; derivații gazoși ai sulfului, azotului, fosforului și arsenicului ; sulfura de carbon ; acidul cianhidric gazos ; hidrocarburile ; alcoolul etilic și omologii lui superiori ; eterul etilic, cloroformul și acetona ; glicolii ; fenolul și derivații ; nitrobenzenul și derivații de toluen ; aminele aromatice, ca anilina și naftolamina ; tetraclorura de carbon, dicloretilena și tricloretilena, precum și multe alte toxice.

Transportul activ constă în trecerea unui flux de ioni din mediul cu concentrație mai mică într-un mediu cu concentrație mai mare, deci contra gradientului de concentrație. Transportul activ, caracteristic ionilor minerali, pentru care membranele biologice sînt slab permeabile, se face cu consum de energie metabolică și necesită mecanisme speciale, ca de exemplu legarea cu „transportori membranari" (Berlin, 1970). Substanțele transportoare sau vectorii *(carriess)* pot fi enzime sau

Scanned with OKEN Scanner

alţi componenţi proteici ai membranei, care formează complecşi cu substanţele de transportat, compuşi care străbat membrana consumînd energie. Ulterior, complecşii se desfac, iar substanţa transportată este eliberată de partea opusă şi vectorul se reface. Prin urmare, rolul principal al „transportorilor" este de a face ca o moleculă polară (ionizată) să devină temporar liposolubilă, ceea ce permite trecerea ei prin membrana biologică (Dikstein, 1973). Transportorii sau vectorii sînt relativ specifici, ceea ce conferă mecanismului de transport activ o oarecare selectivitate. Mecanismul transportului activ nu este încă complet elucidat. În toxicologia clinică, transportul activ este prezent doar pentru un număr restrîns de toxice absorbabile pe cale digestivă şi constituie o excepţie pentru cele care pătrund în organism pe cale transcutanată şi pulmonară (Kasik, 1971). Dintre substanţele toxice care se absorb prin transport activ, cele mai reprezentative sînt : fluorurile şi fluorosalicilaţii, cloraţii şi bicromaţii alcalini, nitriţii, nitraţii, fosforul, arsenicul, stibiul, mercurul, plumbul, cuprul şi cromul.

*Factorii care influenţează absorbţia* variază în raport cu căile de pătrundere a toxicelor în organism. Gradul de absorbţie, pe cale digestivă, a unei substanţe toxice exogene depinde de mai mulţi factori, printre care : lipo- şi hidrosolubilitatea toxicului ; gradul de disociere a acestuia ; stabilitatea chimică în tractul gastrointestinal ; mărimea moleculelor toxicului ; tipul de absorbţie ; timpul de evacuare gastrică ; motilitatea intestinală şi interacţiunea cu diverşi componenţi din tubul digestiv (Cotrău, 1978). Liposolubilitatea şi hiposolubilitatea unei substanţe exogene sînt doi factori antagonişti, din interacţiunea cărora rezultă viteza de absorbţie a toxicului (Ariëns, Simonis şi Offermeier, 1976). Solubilitatea substanţelor toxice, care se comportă ca electroliţi, depinde de pH-ul mediului din segmentul tubului digestiv în care se face absorbţia, acest pH fiind foarte variabil (Albert, 1952). În general, transferul sărurilor acizilor slabi şi bazelor slabe depinde de constanta de ionizare (pK) a substanţei şi de pH-ul soluţiei (Loomis, 1968). Un acid slab al cărui pK este 6, într-o soluţie cu pH-ul 5 este, în mare parte, neionizat şi traversează membrana mult mai rapid decît în cazul în care pH-ul este 7, deoarece la pH 7 compusul este ionizat în proporţie de 90%. De asemenea, un pH diferit, de o parte şi de alta a membranei, dirijează difuziunea substanţei de partea cu pH-ul mai mare. Viteza de dizolvare a acizilor slabi este favorizată de creşterea pH-ului (alcalinizare), iar viteza de dizolvare a bazelor slabe este favorizată de scăderea pH-ului (acidifiere). În general, în cazul compuşilor ionizabili, numai fracţiunea neionizată este absorbită („difuzie neionică"). Este cazul substanţelor lipofile sau liposolubile, al căror grad de disociere este foarte redus, moleculele absorbite fiind practic nedisociabile. Acizii slabi, al căror grad de disociere este mic la pH acid, se absorb mai bine prin mucoasa gastrică, deoarece în lumenul gastric ei se găsesc predominant sub formă neionizată. Invers, bazele slabe, al căror grad de disociere este mic la pH-ul alcalin, se absorb mai bine prin mucoasa intestinală. Există totuşi substanţe acide şi bazice care sînt liposolubile şi în formă ionică (Keberle, 1971). De asemenea, există baze tari, de

Scanned with OKEN Scanner

exemplu, guanetidina, care deși sînt complet ionizate în intestin, se absorb. Toxicele cu molecule mici și solubilitate mare se absorb mult mai rapid decît cele cu molecule mari și solubilitate mică. Evacuarea gastrică întîrziată reduce absorbția toxicelor, deoarece le împiedică să ajungă în intestinul subțire, segmentul specializat pentru funcția de absorbție. Evacuarea gastrică, la rîndul ei, este întîrziată de toxicele care produc spasm piloric și de cele care acționează asupra sistemului nervos, ca și de prezența, volumul și natura alimentelor ingerate anterior sau odată cu toxicul. Motilitatea intestinală exagerată scade absorbția substanțelor puțin solubile sau care se absorb prin mecanism activ, deoarece ea reduce timpul de contact al toxicului cu peretele intestinal. Acest fenomen este folosit și în terapeutică, atunci cînd administrăm purgative saline (o doză de sulfat de sodiu sau sulfat de magneziu), pentru îndepărtarea toxicelor ingerate. Hipersecreția de mucină reduce gradul de absorbție la nivelul mucoasei gastrice, fie prin îngroșarea stratului de mucină care tapetează mucoasa, fie prin formarea de complecși între substanța toxică și mucină, care se absorb mai greu. Alimentele modifică gradul de absorbție prin prezența, volumul și natura lor. În general, ele scad absorbția, prin intermediul mai multor factori, și anume : creșterea vîscozității mediului intraluminal ; reducerea cantității de lichid care servește procesului de dizolvare a substanțelor toxice ; absorbția toxicelor de către alimente (albușul de ou) ; formarea, între unele componente ale alimentelor și toxice, de complecși insolubili, greu absorbabili (Cotrău, 1978). Unele alimente care conțin grăsimi în suspensie fină, ca de exemplu laptele, favorizează absorbția toxicelor liposolubile. Acest fenomen stă la baza contraindicației administrării de lapte în intoxicațiile acute prin ingestia de toxice liposolubile, ca de exemplu compușii organofosforați, organoclorați etc. În sfîrșit, tubul digestiv — în special intestinul subțire — conține o multitudine de sisteme enzimatice, care pot facilita absorbția prin degradarea proteinelor sau grăsimlor și eliberarea substanțelor toxice de care acestea sînt legate. Toxicele mai pot fi absorbite și prin pinocitoză, cînd acestea sînt legate de macromolecule (Kasik, 1971).

Ca și tubul digestiv, pielea și plămînii prezintă și ele particularități care influențează absorbția toxicelor în sînge și limfă. După cum se știe, stratul fin de grăsime, ca și stratul cornos, care acoperă pielea, formează o puternică barieră care influențează absorbția toxicelor (Fengl și Woodbury, 1970). Se consideră că foliculii piloși reprezintă o poartă de intrare pentru toxice (Loomis, 1968). În general, substanțele cu greutate moleculară mai mare de 300 traversează greu pielea, în timp ce toxicele cu greutate moleculară mică, liposolubile, neionice și nepolare, străbat pielea mai ușor (Glendenning și Stoughten, 1962 ; Marzulli, 1962). Pielea are anumite zone aproape impenetrabile pentru substanțele toxice, și anume : suprafețele palmară și plantară, unde lipsesc foliculii piloși, iar stratul cornos este foarte gros. O serie de factori externi influențează absorbția prin piele. Astfel, abraziunile, inflamația și iradiația ultravioletă cresc absorbția percutană a toxicelor. Temperaturile înalte din mediul înconjurător, crescînd sudorația și va-

Scanned with OKEN Scanner

sodilatația cutanată, pot, de asemenea, să crească absorbția toxicelor, dar numai în zonele cutanate interesate. Unii solvenți organici, substanțele keratolitice și detergenții pot crește gradul de absorbție a toxicelor prin piele. În ceea ce privește absorbția prin plămîni, este — așa cum s-a mai arătat — în mare parte determinată de mărimea particulelor, cînd substanța toxică se află în stare solidă. Particulele mai mari de 10 microni sînt reținute de mucoasa traheei și a bronșiilor mari. Particulele cu dimensiuni între 3—10 microni ajung în ductele alveolare, iar cele cu diametrul mai mic de 3 microni, dar mai mare de 0,5 microni, pătrund în alveole, unde sînt reținute. Particulele mai mici de 0,5 microni, fiind animate de mișcarea browniană, rămîn suspendate în aer și sînt expirate. Prin urmare, particulele mai mari sînt reținute de mucoasa traheobronșică și, în mare parte, eliminate prin activitatea cililor. În plus, stratul de mucus, care tapetează căile aeriene superioare, împiedică difuziunea toxicelor în mediul intern, îndeosebi prin legarea lor de proteinele acestui strat. Gazele și vaporii sînt absorbite aproape în întregime prin membrana alveolocapilară și mucoasa bronhiolelor, viteza de absorbție fiind determinată de presiunea parțială și liposolubilitatea acestora, ca și de frecvența respirațiilor etc.

## Distribuția, depozitarea și acumularea toxicelor

După trecerea lor din mediul extern în sîngele circulant și limfa circulantă, toxicele sînt vehiculate de către acestea, de unde pătrund în lichidul interstițial și mai departe, în celule. În timpul transportului acestora de către sînge, o parte din toxice rămîn libere sau active, iar o altă parte se leagă de proteinele plasmatice și, în special, de serumalbumine, formînd complexe inactive. Formele legate de proteine sînt în echilibru cu cele libere. Transportul substanțelor exogene de către sînge este cel mai bine studiat în domeniul medicamentului. Astfel, capacitatea albuminelor de a lega medicamentele este limitată la aproximativ 200 micrograme/ml ser pentru un medicament „standard", cu greutatea moleculară de 200. Cînd această capacitate este depășită, crește concentrația formei libere sau active a medicamentului. Legăturile care se stabilesc între substanțele exogene și proteine sînt puțin specifice și neselective. Medicamentele și substanțele toxice liposolubile și cu caracter acid sînt mai puternic legate de proteine decît cele neutre. S-a constatat că medicamentele cu capacitate mai mare de legare cu proteinele le deplasează pe cele cu capacitate mai mică de legare, fenomen cunoscut sub numele de „competiție de transport". Astfel, fenilbutazona deplasează anticoagulantele orale, ceea ce face ca forma liberă a acestora din urmă să crească în plasmă ca proporție. La fel, methotrexatul, deși se leagă puternic de proteine, poate fi totuși deplasat de salicilați și sulfamide (Hussar, 1973). După trecerea din sînge și limfă în lichidul interstițial, toxicele suferă trei procese importante, care premerg biotransformarea, și anume : distribuția, depozitarea și acumularea.

**Distribuția** reprezintă transportul sau transferul substanțelor din sînge în țesuturi și organe (Ariëns, Simonis și Offermeier, 1976 ; Cotrău,

Scanned with OKEN Scanner

1978). De regulă, toxicele se distribuie electiv, repartizîndu-se neuniform în diferite țesuturi și organe. Procesul de distribuție este determinat de proprietățile fizico-chimice ale toxicului respectiv. Substanțele toxice cu un mare grad de liposolubilitate, ca de exemplu anestezicele, hipnoticele, sedativele, insecticidele organoclorate etc., care străbat cu ușurință membranele biologice, se distribuie rapid și electiv în țesuturile și organele bogate în lipide și bine vascularizate, cum sînt creierul și măduva osoasă. Toxicele liposolubile, care posedă și proprietăți bazice, se distribuie electiv în plămîni, rinichi și suprarenale. Toxicele lipofile, care au caracter de acizi slabi, ca și cele care se excretă prin bilă, se distribuie rapid în ficat. În sfîrșit, toxicele hidrofile, care au caracter de baze puternice, se distribuie îndeosebi în ficat, rinichi și glandele suprarenale. Unele substanțe, ca barbituricele, cu durată scurtă de acțiune, difuzează rapid în creier, după care revin în plasmă, de unde se redistribuie, datorită proprietății lor lipofile, în alte organe bogate în grăsimi.

**Depozitarea** sau localizarea reprezintă procesul de fixare electivă a toxicelor în diferite țesuturi și organe. Astfel, în țesutul adipos se fixează îndeosebi toxicele liposolubile, ca solvenții organici, nitroderivații, compușii organoclorați etc. În țesutul osos se fixează mai ales plumbul, bariul și fluorul. În fanere, se fixează arsenicul și seleniul iar în piele, aurul și argintul. Multe toxice, printre care bismutul, mercurul, arsenicul, cadmiul, se fixează în țesuturile și organele bogate în proteine, în a căror structură se găsesc grupările libere —SH sau alte grupări reactive, pentru care toxicele au o afinitate deosebită. Chinidina se fixează, în primul rînd, în plămîni, rinichi și apoi în ficat și splină, concentrația drogului în miocard rămînînd moderată, deși sediul acțiunii ei principale este tocmai miocardul. Este important de reținut însă, că în miocardul ventricular, chinidina se concentrează de două ori mai mult decît în cel atrial (Fauconge și colab., 1969). Depozitarea sau localizarea depinde de mai mulți factori, dintre care cei mai importanți sînt : afinitatea chimică dintre toxic și constituenții țesutului de depozitare ; cantitatea de sînge care irigă țesutul sau organul considerat etc. Cunoașterea locurilor de depozitare a toxicelor prezintă interes atît din punct de vedere clinic, cît și toxicologic. Din punct de vedere clinic, depozitarea permite explicarea alterărilor histopatologice și funcționale provocate de toxic. Așa de exemplu, mercurul provoacă necroza tubulară acută toxică, prin localizarea lui predominant în rinichi ; glicozizii digitalici produc tulburări de ritm și de conducere, prin localizarea lor preferențială în miocardul contractil și țesutul excitoconductor ; benzenul produce modificări hematologice, prin localizarea lui în măduva oaselor ; narcoticele și stupefiantele produc tulburări nervoase și psihice, prin localizarea lor la nivelul țesutului cerebral. Din punct de vedere toxicologic, depozitarea permite determinarea calitativă și cantitativă a compușilor toxici exogeni, existenți în diferitele organe și țesuturi, la cadavrele care ridică probleme medico-judiciare. De exemplu, în intoxicația acută cu compuși ai plumbului, acesta poate fi detectat în special în tubul digestiv, ficat și rinichi, pe cînd în intoxicația cronică, plumbul



Scanned with OKEN Scanner

poate fi detectat în toate organele, inclusiv în unghii, păr şi salivă (Popa, 1978). Un exemplu asemănător îl constituie arsenicul, care, în intoxicaţia acută se găseşte în tractul gastrointestinal, iar în cea cronică, în unghii, oase şi sistemul nervos.

**Acumularea.** Fenomenul de acumulare este caracteristic în special substanţelor cu toxicitate mică, dar care se elimină lent sau greu. Acumularea presupune pătrunderea repetată în organism a unor doze subtoxice, care, la un moment dat, cumulîndu-se, realizează doza toxică şi totodată manifestarea clinică corespunzătoare. Acumularea se explică prin rezistenţa la biodegradare, stocarea repetată, aditivă a toxicului şi însumarea efectelor dozelor mici, administrate repetat şi continuu. Cel mai tipic exemplu de acumulare îl reprezintă glicozizii digitalici. Multe alte toxice prezintă însă fenomenul de acumulare ; dintre acestea le citãm pe cele foarte lipofile : DDT, aldrin, dieldrin, difenilderivaţii clorurați (Ariëns, Simonis şi Offermeier, 1976). În terapeutică, fenomenul de acumulare explică deseori supradozajul digitalic şi al anticoagulantelor orale, ca şi unele fenomene de toxicitate ale acestor medicamente.

## Biotransformarea toxicelor

**Sediul şi fazele biotransformării.** Totalitatea transformărilor pe care le suferă compuşii chimici exogeni toxici reprezintă biotransformarea sau metabolizarea acestora. Noţiunea de compus exogen denumeşte acea substanţă care, pătrunsă în organism pe diferite căi, nu este folosită pentru producerea de energie sau pentru biosinteza componenţilor celulari şi tisulari. Biotransformarea compuşilor exogeni, toxici şi netoxici, urmează căi metabolice străine celor normale ale organismului (Albrecht şi Manchon, 1974). În general, în organismul animal, sînt supuşi biotransformării majoritatea compuşilor organici exogeni, care, apoi sînt eliminaţi sub formă de metaboliţi. Există însă şi compuşi care pot pătrunde în organism şi-l pot părăsi fără a suferi fenomenul de biotransformare. Biotransformarea are loc în diferite umori, ţesuturi şi organe şi se desfăşoară, de regulă, în două faze (Williams, 1969).

*Sediul biotransformării.* Aproape că nu există celule, ţesuturi, organe şi umori care să nu constituie, cel puţin în parte, sediul metabolizării toxicelor (Kasik, 1971). Pentru toxicele ingerate, biotransformarea poate avea loc înaintea trecerii acestora în sînge şi limfă, adică înaintea absorbţiei, prin intervenţia sucurilor digestive, a enzimelor din aceste sucuri, precum şi a florei microbiene care populează intestinul. În stomac, acidul clorhidric descompune carbonaţii şi bicarbonaţii şi inactivează o serie de medicamente ca penicilina, insulina, ACTH-ul, heparina, strofantina, vaccinurile şi, în general, toate medicamentele proteice. De asemenea, curara şi veninul de şarpe sînt inactivate de sucul gastric. În intestin, o parte din acidul arsenios este transformat în arseniţi, care sînt uşor absorbabili, iar o altă parte se transformă în sulfură de arsen, sub influenţa hidrogenului sulfurat prezent în intestin. În colon, sub influenţa bacteriilor care populează acest organ, sulful şi combinaţiile organice ale acestuia sînt transformate în hidrogen sulfurat, coloranţii azoici sînt

Scanned with OKEN Scanner

scindați prin reacții de reducere, iar alți compuși organici sînt transformați prin reacții de hidroliză. În plămîni, o parte din toxicele care pătrund pe cale respiratorie se pot combina cu apa, cu bioxidul de carbon din mediul pulmonar, înainte de a fi transferate în sînge. O parte din toxicele care se găsesc în sînge, imediat după absorbție pot fi supuse unor procese de biotransformare, ca de exemplu hidroliza succinilcolinei sub acțiunea pseudocolinesterazei plasmatice (Bush, 1967). De asemenea, unele substanțe organice ca atropina, cocaina, procaina sînt hidrolizate de esterazele din plasmă, iar unele substanțe minerale (metalice) se combină cu proteinele plasmatice, formă sub care circulă în organism către organele de depozitare. Dar sediul principal al biotransformării toxicelor (vehiculate de către sînge) este ficatul, marele și complicatul laborator al organismului, în care substanțele chimice exogene sînt supuse unor reacții numeroase, care au ca rezultat, în majoritatea cazurilor, formarea de compuși mai puțin toxici sau invers (Shuster, 1964 ; Williams, 1969). Toxicele mai pot fi metabolizate în rinichi, piele, plămîni, țesuturile ochiului, splină, mucoasa gastrointestinală, ovare etc. Organul sau țesutul în care se metabolizează un toxic nu reprezintă întotdeauna sediul principal al acțiunii lui toxice (Williams, 1963). Astfel, alcoolul metilic se metabolizează în ficat, dar acțiunea lui toxică se exercită, prin metaboliții săi, îndeosebi asupra retinei, sistemului nervos central și rinichiului. Tetraetilul de plumb se metabolizează în ficat, iar metaboliții care iau naștere din biotransformarea lui își exercită acțiunea toxică asupra sistemului nervos central (Robinson, 1978). Unele toxice își manifestă acțiunea nocivă numai în organele în care sînt metabolizate, ca de exemplu dimetilnitrozamina, pentru care ficatul este atît sediul de biotransformare, cît și locul acțiunii toxice principale a acestui compus.

*Fazele biotransformării.* Biotransformarea substanțelor toxice comportă, după Williams (1969), două faze. În prima fază, un compus A, activ sau inactiv din punct de vedere biologic, este transformat, prin reacții de oxido-reducere sau hidroliză, într-un compus activ B sau inactiv B′ asupra țesuturilor și organelor. În a doua fază, compușii A, B, B′ se transformă într-un compus C, care este, în general, rezultatul unor reacții de sinteză și care este inactiv din punct de vedere biologic (fig. 2—2). Biotransformarea toxicelor în faza întîi se realizează prin reacții de oxidare, reducere și hidroliză, care introduc în molecula toxicului unele grupe reactive și cu polaritate crescută, ca de exemplu grupările —OH, —SH, —COOH și —$NH_2$. Aceste reacții sînt controlate de enzime specifice din grupul oxi-

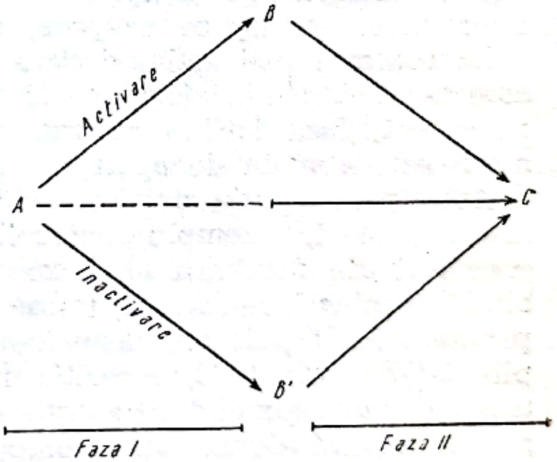


*Fig. 2—2* — Fazele biotransformării.

dazelor, reductazelor şi hidrolazelor, care se găsesc în diferite organite celulare, ca şi în mediul celular. Enzimele care participă la biotransformarea substanţelor toxice exogene, dar care nu intervin în metabolismul substanţelor normale ale organismului, au fost denumite „enzime de metabolizare a substanţelor străine", enzime „parametabolice", enzime „xenometabolice" (Williams, 1969) sau enzime „în căutare de substrat" (Shuster, 1964). Acestea se găsesc atît în organitele celulare, cît şi în fracţiunea zisă solubilă a mediului celular. Transformările pe care le suferă substanţele toxice exogene în prima fază de biotransformare, sînt urmate de apariţia de metaboliţi, care, din punct de vedere biologic, pot fi mai activi sau mai puţin activi faţă de substanţa-mamă. Astfel, din faza întîi a biotransformării fenacetinei, cloralhidratului, paration-ului, dicloretilenei, imipraminei şi altor substanţe toxice exogene, rezultă compuşi mai activi decît substanţa-mamă. În majoritatea cazurilor însă, faza întîi a biotransformării este urmată de apariţia unor metaboliţi mai puţin activi sau chiar inactivi, ca de exemplu metaboliţii proveniţi din fenobarbital, hexobarbital, antipirină, malaoxon, tetraetilpirofosfat, DDT, clorpromazină, antipirină (Williams, 1969). Apariţia metaboliţilor mai toxici decît substanţa-mamă explică de ce unii compuşi chimici exogeni sînt inactivi *in vitro*, dar devin activi *in vivo*. De aceea, termenul de biotransformare nu este echivalent cu cel de detoxicare, deşi faza întîi a biotransformării poate fi urmată de apariţia de metaboliţi mai puţin activi sau chiar inactivi. Tot o consecinţă a reacţiilor din faza întîi a biotransformării toxicelor este apariţia metaboliţilor cu activitate diferită faţă de substanţa-mamă. Astfel, codeina, transformîndu-se în parte în morfină, capătă şi proprietăţi narcotice, alături de cele analgezice ; iproniazida, transformîndu-se în izoniazidă, capătă şi proprietăţi antituberculoase, concomitent cu cele antidepresive ; primidona, oxidîndu-se în parte în fenobarbital, capătă şi proprietăţi sedative, alături de cele anticonvulsivante. Biotransformarea toxicelor în faza a doua constă într-o reacţie de conjugare sau sinteză, în care grupările reactive introduse în molecula toxicului în prima fază, se combină cu diferiţi compuşi, printre care acidul glicuronic, acidul sulfuric, glicocolul, glutamina, cisteina, glutationul etc. Nu toate substanţele toxice exogene se metabolizează în două etape (Szórády, 1973). Astfel, biotransformarea alcoolului etilic se face în întregime în prima fază, iar cea a fenolului, în cea de-a doua fază, deoarece aceste substanţe posedă grupări reactive. Cele mai multe substanţe se metabolizează însă în două faze, ca de exemplu, benzenul, care în prima fază este transformat în fenol şi difenoli, metaboliţi care, în a doua fază, suferă procesul de conjugare sau sinteză. Reacţiile din faza a doua a biotransformării sînt şi ele catalizate de enzime specifice. Spre deosebire de reacţiile primei faze, care sînt răspîndite în regnul animal, fără profile esenţiale deosebite, reacţiile din faza a doua prezintă caracteristici de specie mai evidente, deoarece ele fac parte din „programul" de enzime care acţionează asupra metaboliţilor endogeni şi care nu au profil specio-specific (Williams, 1969) ; Bedeleanu şi Kory, 1976). La majoritatea toxicelor, faza a doua a biotransformării este urmată de apariţia de compuşi hidrosolubili şi ne-

Scanned with OKEN Scanner

toxici, excretabili prin urină. Prin urmare, inactivarea biologică din această fază înseamnă detoxicare și în același timp, formarea unor compuși mai ușor de eliminat (Mellet, 1969). Din multiplele exemple de inactivare biologică sau detoxicare, le vom reține pe cele mai importante : conjugarea fenolului cu acizii glucuronic și sulfuric ; conjugarea acidului salicilic cu glicocolul ; cuplarea clorbenzenului cu glutationul ; fixarea ionului cian sub formă de tiocianat etc. Un număr limitat de compuși exogeni, supuși biotransformării, pot lua parte la reacții de sinteză, din care rezultă produși toxici sau consecințe toxice. Astfel de sinteze au fost denumite de Peters (1952) „sinteze letale" și ele se caracterizează prin aceea că substanța străină organismului sau metabolitul acesteia, rezultată din prima fază a biotransformării, imită un metabolit intermediar natural. Așa de exemplu fluoroacetatul, imitînd acetatul natural, endogen, intră în locul acestuia în ciclul Krebs, pe care-l blochează. De asemenea, dozele mari de fluoruri fac ca fluorul să reacționeze cu acidul citric din ciclul Krebs ; se formează acidul fluorocitric care, nemaiputînd participa la reacțiile succesive care se desfășoară, întrerupe ciclul acestor reacții, deci producerea de energie și moartea celulelor. Fenomenul se petrece astfel, deoarece acidul fluorocitric este un metabolit competitiv al acidului citric, care are ca urmare, în afara blocării ciclului Krebs, acumularea de acid citric în țesuturile, celulele și umorile organismului.

**Principalele reacții ale biotransformării** din prima fază a biotransformării sînt oxidarea, reducerea și hidroliza, iar din cea de-a doua fază, reacțiile de conjugare sau sinteză (Ariëns, Simonis și Offermeier, 1976).

*Oxidarea.* Oxidările sînt reacții care intervin cel mai frecvent în biotransformarea substanțelor toxice exogene. Ele sînt catalizate de către un sistem enzimatic unic și universal, localizat în diferite organe, dar îndeosebi în reticulul endoplasmatic neted al celulelor hepatice, căruia îi corespunde, în lichidul de ultracentrifugare, fracțiunea „microzomilor netezi" sau, mai simplu, microzomii (Bedeleanu și Kory, 1976). Enzimele acestui sistem poartă denumirea de „oxidaze", cu funcțiuni mixte microzomale (Dikstein, 1973 ; Szórády, 1973 ; Deysson și Migne, 1974) ; ele sînt capabile să utilizeze „oxigenul activat", pentru toate tipurile de reacții de oxidare (tabelul 2—2), necesitînd prezența $NADH_2$. După cum se vede din tabelul 2—2, sînt supuși reacțiilor de oxidare compușii organici exogeni, numărul substanțelor biotransformate prin oxidare fiind foarte mic (nitriții sînt parțial oxidați în nitrați ; sulfurile și sulfiții — în sulfați ; hipofosfiții — în fosfați). În general, substanțele toxice exogene oxidate sînt mai puțin nocive. Există totuși substanțe ai căror produși de oxidare sînt mai toxici decît compușii inițiali. Așa de exemplu, aldehida formică este mai toxică decît alcoolul metilic ; paraoxonul, mai toxic decît parationul ; acidul oxalic, mai toxic decît etilenglicolul din care provine. Hidroxilarea alifatică sau aciclică constă în oxidarea lanțurilor alchilice ale diferiților compuși străini (inclusiv medicamente), la alcooli primari sau secundari. Alcoolii primari sînt, la rîndul lor, transformați în aldehide și acizi, iar cei secundari, în cetone. Hidroxilarea aromatică constă în oxidarea compușilor

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 2—2*

**Principalele reacţii de oxidare** (după Cotrău, 1978)

| Nr. crt. | Exemple de reacţii | Formula chimică generală |
|---|---|---|
| 1 | hidroxilarea catenei alifatice (pentobarbital, HBT) | $R-(CH_2)_n-CH_3 \rightarrow R-(CH_2)_n-CH_2OH$ |
| 2 | hidroxilare aromatică (benzpiren), oxazolamină) | $Ar-X \rightarrow HO-Ar-X$ |
| 3 | N-oxidare (imipramină) | $R_2N \rightarrow R_3-N=O$ |
| 4 | S-oxidare (clorpromazin) | $R-S-R_1 \rightarrow \left[\begin{matrix} R-I-R_1 \\ \quad\; \vert \\ \quad OH \end{matrix}\right] \rightarrow \begin{matrix} R-S-R_1 \\ \quad\; \vert \\ \quad\; O \end{matrix}$ |
| 5 | O-dezalchilare (anisol, fenacetin) | $R-O-CH_3 \rightarrow R-O-CH_2OH \rightarrow R-OH + HCHO$ |
| 6 | N-dezalchilare (R-dimetilamină) | $R-NH-CH_3 \rightarrow R-NH-CH_2OH \rightarrow R-NH_2 + HCHO$ |
| 7 | Dezaminare oxidativă (amfetamină) | $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ \quad CH-NH_2 \\ \diagup \\ R_1 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ \quad C-NH_2 \\ \quad\; \vert \\ R_1 \quad OH \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ \quad C=O \\ \diagup \\ R_1 \end{matrix} + NH_3$ |
| 8 | Desulfurare (paration) | $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ \quad P=S \\ \diagup \quad \vert \\ R_1 \quad X \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ \quad P=O \\ \diagup \quad \vert \\ R_1 \quad X \end{matrix}$ |
| 9 | Epoxidare (heptaclor, aldrin) | $R-CH=CH-R \rightarrow R-\underset{\diagdown\, O \,\diagup}{CH-CH}-R$ |

aromatici, cu formarea de fenoli, prin introducerea grupării —OH, în ciclul aromatic (Mellet, 1969 ; Ariëns şi colab., 1976). Astfel, prin hidroxilare, benzenul trece în fenol, anilina, în aminofenol, fenobarbitalul, în hidroxifenobarbital, naftalina, în dihidroxinaftalină, acetanilida, în parahidroxiacetamidă, naftilamina, în hidroxinaftilamină etc. N-oxidarea constă în formarea de N-oxizi, compuşi intermediari în reacţiile de N-dezalchilare. N-oxidarea aminelor aromatice, primare şi secundare, are ca rezultat formarea de hidroxilamine sau nitroderivaţi. Astfel, anilina, prin oxidarea azotului, trece în fenilhidroxilamină. N-oxidarea se întîlneşte şi la unii derivaţi de fenotiazină, ca de exemplu clorpromazina. S-oxidarea se produce la nivelul atomului de sulf inclus într-un ciclu ; rezultă sulfona sau disulfona, respectiv monoxidul şi dioxidul substanţei S-oxidate. Un exemplu îl constituie S-oxidarea clorpromazinei. O altă reacţie de oxidare este O-dezalchilarea, care constă în eliminarea grupării alchil din eteri, cu formarea de aldehide şi fenoli, ca

Scanned with OKEN Scanner

de exemplu transformarea fenacetinei în para-acetaminofenol și aldehidă etilică. N-dezalchilarea constă în îndepărtarea grupelor de alchil de pe aminele secundare sau terțiare, cu formarea de aldehide și amine primare. Dintre substanțele supuse acestei reacții în cursul procesului de biotransformare, citățm : N-metilanilina, care trece în anilină și aldehidă formică ; dimetil-aminofenazona, la care îndepărtarea grupării $-CH_3$ (ca alcool metilic) duce la formarea aminoantipirinei ; transformarea Schradanului în compusul activ hidroxi-metil-Schradan. Dezaminarea oxidativă este reacția prin care se îndepărtează gruparea amino-, cu formarea de aldehide sau cetone și amoniac, ca de exemplu dezaminarea amfetaminei la fenilacetonă și amoniac ; dezaminarea adrenalinei și a altor compuși etc. În sfîrșit, desulfurarea, o altă reacție de oxidare, constă în pierderea atomului de sulf din molecula unui compus organic și înlocuirea lui cu oxigenul. Astfel, parationul trece în paraoxon, iar derivații tiobarbiturici, în derivați barbiturici.

*Reducerea.* Reacțiile de reducere sînt mai puțin comune în biotransformarea toxicelor decît cele de oxidare. Este știut că fenomenul de reducere este cuplat cu cel de oxidare, în cadrul reacțiilor oxido-reductoare. În tabelul 2—3 sînt cuprinse, după Williams (1959), principalele reacții de reducere. Reducerea transformă aldehidele în alcooli primari iar cetonele în alcooli secundari. Tot prin reducere sînt saturate dublele legături ale unor compuși ca acizii hidroxamici și disulfidele (Disulfiram). Arsenul pentavalent dintr-un compus organic, ca de exemplu din acidul fenilarsenic, este redus în arsen trivalent, care se regăsește în compusul arsenoxid, forma activă a toxicului. O importanță deosebită o au reacțiile de reducere ale azo- și nitroderivaților, compuși foarte răspîndiți atît în industrie, cît și ca medicamente. Enzimele care reduc acești compuși se găsesc în microzomii din ficat. În general, compușii azoici sînt scindați ; rezultă două molecule, avînd fiecare cîte o grupare aminică. Azobenzenul, dimetilaminoazobenzenul și mulți alți compuși asemănători sînt convertiți la amine primare, de către enzime NADPH-dependente. Azo-reducerea se desfășoară cu formarea, probabilă, a unor intermediari „hidrazo". Nitrocompușii, ca de exemplu nitro-

*Tabelul 2—3*

**Principalele reacții de reducere (după Williams, 1959)**

| Nr. crt. | Exemple de reacții | Formula chimică generală |
|---|---|---|
| 1 | Aldehide → alcool primar | $R-CHO \rightarrow R-CH_2OH$ |
| 2 | Cetone → alcool secundar | $R-CO-R_1 \rightarrow R-CHOH-R_1$ |
| 3 | Saturarea dublei legături | $R-CH=CH-R_1 \rightarrow R-CH_2-CH_2-R_1$ |
| 4 | Nitro → hidroxilamină → amină | $R-NO_2 \rightarrow R-NO \rightarrow R-NHOH \rightarrow R-NH_2$ |
| 5 | Azo → hidrazo → amină | $R-N=N-R_1 \rightarrow R-NH-NH-R_1 \rightarrow$ $\rightarrow R-NH_2 + R_1-NH_2$ |
| 6 | Acid hidroxamic → amidă | $R-CONHOH \rightarrow R-CONH_2$ |
| 7 | Disulfură → sulfhidrol | $R-S-S-R_1 \rightarrow R-SH + R_1-SH$ |
| 8 | $Arsen^{5+} \rightarrow arsen^{3+}$ | $R-AsO(OH)_2 \rightarrow R-AsO$ |

Scanned with OKEN Scanner

benzenul şi acidul paraaminobenzoic, sînt reduşi în amine primare, de către enzime NADH sau NADPH-dependente. Nitroreducerea se desfăşoară cu formarea unor compuşi intermediari „nitrozo" sau „hidroxilaminici". Derivaţii mono-, di-, tri- şi tetrahalogenaţi ai nitrobenzenului suferă, în procesul de biotransformare, reducerea grupei nitro- la amino- şi uneori halogenul este înlocuit cu gruparea hidroxil (—OH). Metaboliţii care iau naştere prin biotransformarea nitro- şi aminoderivaţilor aromatici sînt methemoglobinizanţi, adică oxidează Hb, la met-Hb. Compuşii intermediari hidroxilaminici, foarte activi, joacă un rol important în apariţia alergiilor, mai ales în mediul industrial.

*Hidroliza.* Biotransformarea prin hidroliză (desfacerea unui compus, cu participarea apei în reacţie) priveşte esterii, amidele şi glicozidele. Numeroase substanţe toxice şi îndeosebi medicamentele, sînt scindate de către enzimele „normale" sau „biochimice" ; altele sînt însă scindate de aşa-zisele enzime „de metabolizare a substanţelor străine" sau „xenobiotice". Sediul transformării este îndeosebi ficatul şi plasma sanguină. Principalele reacţii de hidroliză sînt : dezesterificarea, dezamidarea şi scindarea hidrolitică a glicozidelor. Plasma umană posedă o mare activitate esterazică, responsabilă de hidroliza procainamidei şi a altor compuşi, a căror dezesterificare are loc mai ales în torentul circulator. Alte substanţe, ca petidina (meperidina), sînt dezesterificate în ficat, la nivelul microzomilor hepatici, acolo unde se găsesc esterazele specifice. Esterazele din plasmă şi ficat transformă alcaloizii midriatici din solanee, şi anume atropina şi hiosciamina, în acid tropic şi respectiv, tropanol. Numeroşi compuşi sînt biotransformaţi prin dezamidare, ca de exemplu salicilamida şi procainamida, lidocaina, barbituricele, fenitoina, talidomida etc. În ceea ce priveşte glicozizii digitalici, aceştia, prin procesul de hidroliză, pierd lanţul zaharat, devenind aglicoli.

*Conjugarea sau sinteza* constă într-o serie de reacţii de sinteză între doi componenţi dintre care unul reprezintă substanţa toxică şi celălalt, un component endogen, deci, un produs al organismului. Conjugarea este principalul mecanism de detoxicare, în care sînt implicate procese de biosinteză. Compuşii rezultaţi prin conjugare sînt, în cea mai mare parte, hidrosolubili, mai mult sau mai puţin polari şi sînt eliminaţi din organism prin urină sau bilă (Popa, 1978). La om, reacţiile de conjugare sau detoxicare sînt, după Smith (1971), cele cuprinse în tabelul 2—4. Conjugarea cu acidul glucuronic este cea mai răspîndită, deoarece agentul de conjugare (acidul glucuronic) şi sistemul enzimatic catalizator sînt prezente în majoritatea ţesuturilor şi organelor. Acidul glucuronic se formează în organism din glicogen, prin oxidarea funcţiei de alcool primar al glucozei, sub acţiunea unei enzime specifice. Glucuronoconjugarea din ficat şi, în măsură mai mică, cea din rinichi, intestin şi piele, reprezintă principala cale de detoxicare, în special în ultima fază de biotransformare a toxicelor şi a unui mare număr de compuşi endogeni (Mellet, 1969 ; Manta şi colab., 1968 ; Bedeleanu şi Kory, 1976). Acidul glucuronic poate reacţiona cu toxice diferite, care conţin grupări —OH libere (monoalcooli, enoli, fenoli, carboxili fixaţi pe nucleul aromatic şi chiar gruparea —OH de la hidroxilamină), formînd compuşi numiţi O-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 2—4*

**Mecanisme de detoxicare (reacții de conjugare) la om (după Smith, 1971)**

| Nr. crt. | Reacția | Compusul rezultat | Precursorul |
|---|---|---|---|
| 1 | Conjugarea glucuronică | β-glucuronide | Derivați hidroxilici-aminici |
| 2 | Conjugarea cu acid sulfuric | Esteri sulfurici, sulfamați | Derivați hidroxilici-aminici |
| 3 | Conjugarea cu glicocol | Acid hipuric | Acizi aromatici |
| 4 | Conjugarea cu glutamină | Aril-glutamină | Unii acizi aril-acetici |
| 5 | Conjugarea cu cisteină, glutation | Derivați mercapturici | Hidrocarburi aromatice, derivați halogenați |
| 6 | Acetilarea | Derivați N-acetilați | Amine aromatice, hidrazine |
| 7 | Metilarea | Derivați N— și O-metilați | Fenoli, amine, unii compuși heterociclici cu N |
| 8 | Formarea de tiocianați | Tiocianați | Ionul cian |

glucuronide ; grupări —SH (tioli), formînd S-glucuronide ; grupări —$NH_2$ (amine primare, sulfonamide), formînd N-glucuronide. Astfel, principalele clase de compuși care formează glucuronide sînt alcoolii, fenolii, tiolii, acizii carboxilici, aminele primare, sulfonamidele, hidroxilamina (Smith, 1971). Glucuronidele (glucuronoconjugații) sînt hidrosolubile și ușor excretabile. Conjugarea cu acidul sulfuric sau sulfoconjugarea este o reacție de sinteză în care agentul de detoxicare, respectiv gruparea sulfat (sulfatul activ), provine din oxidarea aminoacizilor cu sulf (metionina și cisteina), transferul acesteia fiind asigurat de o sulfotransferază. Numai într-o mică parte sulfatul activ provine din sulfatul mineral (acidul sulfuric). Compușii inactivați prin sulfoconjugare sînt în special fenolii, tiofenolii și aminele aromatice. Astfel, fenolul ca atare sau cel rezultat din hidroxilarea benzenului este conjugat în ficat în acid fenilsulfuric, necaustic și netoxic. Sulfoconjugarea se petrece, de regulă, paralel cu glucuronoconjugarea, dar ea este limitată cantitativ, în așa fel încît ce nu se poate detoxica prin sulfoconjugare, se detoxifică prin glucuronoconjugare. În timp ce glucuronoconjugarea are loc în microzomii hepatici, mucoasa intestinală, rinichi și chiar în piele, reacția de sulfoconjugare se petrece în fracțiunea solubilă a hepatocitelor și mai puțin în celulele intestinale. Compușii care iau naștere în urma reacțiilor de sulfoconjugare au caracter puternic acid, sînt hidrolizați de sulfataze și sînt ușor excretabili. Conjugarea cu glicocol (glicocolconjugarea) este un proces de detoxicare, care are loc în ficat și al cărui agent este aminoacidul glicocol. Prin glicoconjugare sînt blocate grupările carboxilice (—COOH), fixate direct sau prin intermediul unei catene laterale, pe un nucleu benzenic, naftalenic sau heterociclic. Glicocolul mai blochează, prin conjugare, gruparea sulfonică. Conjugarea cu glutamină are un cîmp foarte restrîns de acțiune, inactivînd doar cîțiva acizi arilacetici, printre care acidul fenilacetic și indolilacetic. Conjugarea mercapturică se petrece în rinichi, agentul de conjugare fiind reprezentat de gruparea —SH a unui aminoacid cu sulf sau

Scanned with OKEN Scanner

a glutationului (tripeptid care conţine gruparea —SH). Conjugarea mercapturică inactivează hidrocarburile aromatice şi derivaţii lor halogenaţi, reacţia chimică avînd loc între hidrogenul sau halogenul respectiv şi gruparea —SH. În general, compusul final rezultat din conjugarea mercapturică este mai puţin toxic decît cel iniţial, dar eliminarea lui este mai rapidă. Acetilarea este un proces de conjugare în care agentul de conjugare este reprezentat de radicalul acetil, care provine din oxidarea biologică a alcoolilor sau a acizilor alifatici, ca de exemplu alcoolul etilic şi acidul piruvic. Înainte de conjugare, radicalul acetil este activat de coenzima A şi de vitamina $B_1$. Prin acetilare sînt inactivate grupările aminice din unii compuşi ca amine aromatice, sulfonamide, hidrazine, acid aminobenzoic etc. Acetilarea se produce în sistemul reticulohistiocitar, iar compuşii de conjugare care iau naştere sînt, în general, mai puţin solubili. Metilarea reprezintă transferul grupării metil de pe unii compuşi (ca metionină, colină, betaină şi baze xantinice), pe alţi compuşi exogeni ca heterocicli azotaţi nesaturaţi (piridina şi chinoleina) şi metaloizii absorbiţi sub formă minerală (arsenic, seleniu, telur). Procesul metilării grupelor —OH, —SH şi $—NH_2$ implică transferul grupei metil- de pe S-adenozil-metionină, cu ajutorul unor metiltransferaze relativ specifice. Dintre substanţele exogene care suferă procesul de metilare, amintim cîteva : compuşii N-heterociclici (piridina, chinoleina), aminele, fenolii şi compuşii cu grupări tiolice (tiouracil). Metilarea creşte gradul de hidrosolubilitate, uşurînd prin aceasta eliminarea toxicelor prin urină. În sfîrşit, tot un mecanism de detoxicare este şi formarea de tiocianat, în care ionul cian- (—CN) este detoxicat, prin transferul de sulf, de pe o substanţă sulfuroasă, pe ionul cian sub acţiunea unei enzime specifice. Substanţa sulfuroasă este reprezentată de aminoacizi cu sulf sau tiolici. Prin sinteza tiocianatului (sulfurizarea) are loc detoxicarea acidului cianhidric, cianurilor şi nitriţilor.

## Eliminarea toxicelor

Noţiunea de eliminare se referă la îndepărtarea naturală a toxicelor absorbite, care se găsesc în sînge, limfă, lichid interstiţial, celule şi ţesuturi. O parte din toxice se elimină ca atare, dar cea mai mare parte — sub formă de metaboliţi, care rezultă din biotransformare şi care au proprietăţi fizico-chimice favorabile unei eliminări mai rapide. Metaboliţii intermediari, ca şi cei de detoxicare prin conjugare sau sinteză, sînt puternic polari şi în mare măsură ionizaţi, elemente care favorizează transportul lor în lichidul interstiţial şi, mai departe, eliminarea. Aşa cum am mai arătat, toxicitatea este mai mică în cazul substanţelor toxice exogene care se elimină mai repede şi invers, mai mare pentru cele care se elimină mai greu sau lent. Din punctul de vedere al eliminării, fiecare toxic are o comportare proprie în ceea ce priveşte calea de eliminare, forma sub care este eliminat, precum şi viteza şi durata eliminării, care depind de o multitudine de factori fizico-chimici şi biologici (Mellet, 1969 ; Hirom şi colab., 1972 ; Bedeleanu şi Kory, 1976).

**Căile de eliminare şi factorii care influenţează eliminarea toxicelor din**

Scanned with OKEN Scanner

**organism.** Principalele organe prin care se elimină substanțele toxice exogene sînt rinichiul, tubul digestiv și plămînul, la care se adaugă pielea și glandele mamare. Gradul, viteza și durata de eliminare a toxicelor este în funcție de mai mulți factori, dintre care cei mai importanți sînt : calea de eliminare, proprietățile fizico-chimice ale toxicelor, calea de pătrundere în organism, doza absorbită, condițiile fiziologice și patologice în care se află organismul și unele interacțiuni dintre substanțele toxice.

*Eliminarea prin rinichi.* Rinichiul este principalul organ de eliminare a toxicelor, prin urină îndepărtîndu-se cea mai mare parte a sărurilor metalice, alcaloizilor, compușilor organici, precum și metaboliții și conjugații acestora. Există toxice, ca de exemplu sărurile solubile și lichidele volatile, care apar în urină la cîteva minute de la absorbție, element deosebit de important pentru diagnosticul toxicologic de laborator. Odată cu toxicele și metaboliții lor, se mai pot elimina prin urină și unele produse patologice, ca albumină, celule epiteliale, hematii, hemoglobină și derivați, diferite tipuri de cilindri, care arată și gradul de suferință renală. Prezența acestor elemente patologice în urină ne poate da indicații asupra naturii toxicului, de unde rezultă importanța deosebită a examenului de urină la bolnavii intoxicați. Gradul eliminării prin urină a unui toxic depinde de : greutatea moleculară a substanței sau a metabolitului, debitul urinar, pH-ul urinar, integritatea funcției renale și unele interacțiuni dintre toxice. Cu cît greutatea moleculară este mai mică, cu atît gradul de eliminare a toxicelor prin urină este mai mare. Există un oarecare paralelism între debitul urinar și gradul de eliminare a toxicelor, cu excepția substanțelor care sînt legate, într-un mare procent, de proteinele plasmatice și care se elimină prin urină. Eliminarea renală este influențată de filtrarea glomerulară, liposolubilitatea, gradul de ionizare și polaritatea substanței toxice (Kasik, 1971). Se consideră că aceleași principii care guvernează *clearance*-ul metaboliților normali ai organismului, guvernează și excreția renală a compușilor toxici. Toxicele sînt mai întîi filtrate la nivelul glomerulului. Cele care sînt neîncărcate electric, neionice și liposolubile se reabsorb în mare parte, eliminarea prin urină fiind mică. Dimpotrivă, toxicele ionizate și solubile în apă sînt reabsorbite în proporție mult mai mică și eliminate în proporție mult mai mare decît moleculele neionizate și liposolubile. O importanță deosebită în excreția renală a toxicelor și în special a medicamentelor o are pH-ul urinei, deoarece, așa cum am mai menționat, forma ionizantă a toxicelor și metaboliților lor este mai puțin reabsorbită la nivelul tubilor renali și deci, eliminată în cantități mai mari. În principiu, substanțele care se comportă ca acizi slabi, se elimină în cantități mai mari cînd urina tubulară este alcalină, iar substanțele care se comportă ca baze slabe, se elimină în cantități mai mari cînd urina tubulară este acidă. Dintre medicamentele care se comportă ca acizi slabi menționăm : barbituricele, acidul nalidixic, nitrofurantoina, acidul salicilic, sulfamidele antibacteriene și antidiabetice, indometacina, anticoagulantele orale, difenilhidantoina, clofibratul. Dintre medicamentele care se comportă ca baze slabe amintim : chinina, amfetaminele, amitriptilina, imipramina, mepacrina, procaina, meperidina, ca-

Scanned with OKEN Scanner

feina, teofilina, acetanilida, antipirina și altele. Această comportare a eliminării toxicelor, în raport de pH-ul urinei, este folosită în terapeutică, în sensul că acidifierea urinei cu clorură de amoniu sau alcalinizarea acesteia cu bicarbonat de sodiu, administrate oral, cresc *clearance*-ul toxicelor. Substanțele toxice exogene, care se comportă ca electroliți tari, se elimină rapid, indiferent de pH-ul urinar, deoarece ele sînt complet disociate. În sfîrșit, integritatea funcției renale este definitorie pentru eliminarea pe cale renală a toxicelor, fapt de care trebuie să se țină seama în special cînd este vorba de administrarea de medicamente la bolnavii cu insuficiență renală acută și cronică. În ceea ce privește interacțiunile substanțelor care se elimină prin secreția activă tubulară, ca salicilații, sulfamidele, fenilbutazona, penicilina etc., ele pot intra în competiție pentru transport. Un exemplu tipic îl constituie probenecidul, care inhibă competitiv secreția tubulară a benzilpenicilinei, scăzîndu-i eliminarea renală (Cotrău, 1978).

*Eliminarea prin tubul digestiv.* Numeroase toxice, mai ales medicamente, se elimină prin sucurile digestive și în special prin bilă. Un rol important în eliminarea pe cale digestivă revine funcției veziculei biliare și colonului (Hirom și colab., 1972). Dintre medicamentele care se elimină prin bilă enumerăm cîteva : bromsulfonftaleina, indometacina, rifampicina, eritromicina, sulfactamida și multe altele. Factorii care determină gradul de eliminare prin bilă a unei substanțe exogene, sînt, în principal : greutatea moleculară, specia, sexul, ereditatea, vîrsta, tipul de biotransformare, gradul de legare de proteine. Ca regulă generală, substanțele cu greutate moleculară mică se elimină prin urină, cele cu greutate moleculară mare, prin bilă iar cele cu greutate moleculară mijlocie, pe ambele căi (Bedeleanu și Kory, 1976). Deși nu s-a precizat exact limita, se apreciază că la om, substanțele cu greutate moleculară de 400—500 se elimină preponderent prin bilă. Proporția de eliminare prin bilă variază de la un compus la altul, crescînd paralel cu greutatea moleculară. Fenomenul se petrece invers pentru excreția prin urină (Hirom, 1972). Participarea ficatului la eliminarea toxicelor din organism este importantă, dar efectul său este modificat de reabsorbția toxicului de către intestin, prin circuitul enterohepatic. De aceea, numai acele substanțe care sînt concentrate în bilă, dar care nu sînt reabsorbite de intestin, se elimină prin tubul digestiv, respectiv, prin scaun (Kasik, 1971).

*Eliminarea prin plămîni.* Plămînul constituie organul principal de eliminare pentru toxicele gazoase și pentru cele volatile care au o presiune de vapori mare, la temperatura corpului și care pot trece astfel cu ușurință prin membrana alveolo-capilară în alveole, de unde sînt evacuate prin expir (Kasik, 1971). Sînt eliminate prin plămîni gaze, ca oxidul de carbon și hidrogenul sulfurat, și substanțe volatile, ca eterul etilic, cloroformul, alcoolul etilic, acetona, benzina, benzenul, unele hidrocarburi clorate, esențele vegetale și multe altele.

*Eliminarea prin piele și glandele mamare.* Prin piele și îndeosebi prin glandele sudoripare se elimină o serie de compuși toxici, printre care : compușii de arsen și de metale grele, bromurile, iodurile, chinina,

Scanned with OKEN Scanner

unele substanțe volatile (camforul), unele toxice gazoase etc. Cantitățile de toxic eliminate prin piele sînt, însă, lipsite de importanță practică în intoxicațiile acute. Prin glandele mamare se elimină o multitudine de substanțe toxice exogene și în special medicamente, laptele constituind un important vehicul de la mamă la sugar sau de la animale la consumatori, pentru numeroase medicamente sau compuși cu potențial dăunător (Bedeleanu și Kory, 1976). Studii efecutate de Zaki și colab. (1978) asupra prezenței compusului organoclorat dieldrin în lapte, în regiunea Suffolk, New York, au arătat că insecticidul se găsește îndeosebi în laptele de origine animală, produsele lactate, carnea de vită, peștele și carnea de pasăre de curte. Pentru evitarea intoxicației cronice cu dieldrin, concentrația limită admisă a toxicului în lapte nu trebuie să depășească 0,3 ppm.

## Bibliografie


ALBERT, A. — *Pharmacol. Rev.*, 1952, 4, 136.

ALBRECHT, R., MANCHON, PH. — *Ann. Nutr. (Paris)*, 1974, 28, 351.

ARIËNS, E. J., SIMONIS, A. M., OFFERMEIER, J. — Introduction to general toxicology, Academic Press, New York-San Francisco-Londra, 1976, p. 19.

BARDODEJ, Z., BARDODEJOVA, E. — *Amer. industr. Hyg. Ass. J.*, 1970, 31, 206.

BERLIN, R. D. — *Science*, 1970, 168, 1 539.

BUSH, M. T. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967, 7, 57.

CAMERON, J. M. — *Practitioner*, 1971, 207, 543.

CELLI, B., KHAN, A. M. — *New Engl. J. med.*, 1976, 16, 883.

COOK, L. N. și colab. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 1 075.

COTRĂU, M. — Toxicologie, principii generale, Edit. Junimea, Iași, 1978, p. 42.

BEDELEANU, D., KORY, M. — Metabolismul medicamentelor, Edit. „Dacia", Cluj-Napoca, 1976.

DEYSSON, G., MIGNE, J. — *Biol. méd. (Paris)*, 1974, 3, 21.

DIKSTEIN, S. — Fundamentals of Cell Pharmacology, Charles C. Thomas Publishers, Springfield, Ill., 1973, p. 548.

DIMITRIU, C. GH., SCHÄCHTER, A., MOGOȘ, GH. — Intoxicațiile acute, Editura medicală, București, 1970.

DITTS, P. V. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, 107, 1 195.

FAUCON, G. și colab. — *Thérapie*, 1969, 24, 881.

FENGL, E., WOODBURY, D. M. — The Pharmacological basis of therapeutics (sub red. L. S. Goodman, A. Gliman), cap. I, ed. a 4-a, The Macmillan Company, New York, 1970, p. 5.

FREJAVILEE, J. P., BOURDON, R. — Toxicologie clinique et analytique, ed. a 2-a, Flammarion et Cie. Paris, 1975.

GLENDENNING, W. E., STOUGHTEN, R. B. — *J. invest. Derm.*, 1962, 39, 47.

HADAWAY, A. B. — *Bull. Org. mond. Santé*, 1971, 44, 221.

HIROM, P. C. și colab. — *J. mond. Pharm. (La Haye)*, 1972, 15, 10.

HODGE, G., GLEASON, S. — Clinical toxicology of commercial products. Acute poisoning, ed. a 2-a, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

HOLLINGWORTH, R. M. — *Bull. Org. mond. Santé*, 1971, 44, 155.

HUSSAR, D. A. A. — *Amer. J. Pharm.*, 1973, 145, 65.

KASIK, J. E. — *J. occup. Med.*, 1971, 13, 8.

KEBERLE, H. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1971, 29, suppl. 3, 30.

LIUBLIANA, E. I., RABOTKOVA, L. V. — *Gig. i Sanit.*, 1971, 8, 33.

LOOMIS, T. A. — Essentials of Toxicology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1968.

MANTA, I. și colab. — Biochimie medicală, Ed. diactică și pedagogică, București, 1968.

MARZULLI, F. N. — *J. invest. Derm.*, 1962, 39, 387.

MELLET, L. B. — Progress in Drugs. Resources (red. E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, 1968, 13, 136.

O'LEARY, J. A. și colab. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, 107, 65.

PARKS, B. R. și colab. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1978, 129, 464.


Scanned with OKEN Scanner

# MECANISMUL DE ACŢIUNE A TOXICELOR

Acţiunea toxicelor asupra organismului se exercită local sau general, la diferite niveluri de organizare a materiei vii, molecular, subcelular, celular, tisular, ca şi la nivelul marilor sisteme de integrare organo-funcţională. Acţiunea locală se realizează prin contactul dintre toxic şi bariera care stă în calea pătrunderii lui în organism, şi anume pielea, mucoasele (inclusiv cea a tubului digestiv), membrana alveolo-capilară. Acţiunea generală, caracteristică marei majorităţi a toxicelor, este independentă de acţiunea locală, exercitîndu-se după ce toxicul a pătruns în umori şi celule. Un mare număr de toxice exercită o acţiune selectivă sau preferenţială asupra unor anumite organe, care au fost numite „organe-ţintă". În general, „organele-ţintă" ale anumitor toxice sînt reprezentate de sistemul nervos central, rinichi şi ficat. Deşi există o oarecare relaţie între concentraţia toxicelor în anumite ţesuturi şi efectele lor, „organul-ţintă" nu este reprezentat întotdeauna de structurile în care concentraţia toxicului este cea mai mare. Aşa de exemplu, toxicele liposolubile se acumulează în mare cantitate în ţesutul adipos, fără ca ele să producă în acest ţesut perturbări biologice. Locul de acţiune a toxicelor nu reprezintă întotdeauna sediul de manifestare a efectelor toxice. Astfel, stricnina acţionează la nivelul sistemului nervos central, dar efectul toxic al acesteia se manifestă la nivelul muşchilor, prin binecunoscutele spasme musculare.

Mecanismul de acţiune al toxicelor este strîns legat de ceea ce se petrece la nivel molecular, de legăturile chimice care se stabilesc între toxic şi moleculele biologice. Astfel, legăturile covalente asigură o stabilitate crescută complexului toxic-moleculă biologică, fenomen întîlnit, de regulă, rar, în asocierile biologice care au caracter de reversibilitate (Cotrău, 1978). De asemenea, legăturile electrostatice, deşi mult mai slabe decît cele covalente, asigură şi ele o stabilitate relativă complexului toxic-moleculă biologică. S-a constatat că ionizarea accentuează acţiunea toxică a unor substanţe, de exemplu pe cea a metalelor grele, şi scade acţiunea toxică a altor substanţe, de exemplu pe cea a barbituricelor. Acţiunea toxică este influenţată şi de legăturile de hidrogen, de cele coordinative, ca şi de cele Vandeer Waals. Interacţiunea tuturor acestor tipuri de legături în

Scanned with OKEN Scanner

interacţiunea toxic-moleculă biologică, pe de-o parte, şi numărul foarte mare de compuşi chimici exogeni cu proprietăţi toxice, pe de alta, fac ca mecanismele acţiunii toxice să fie tot atît de numeroase. Pentru înţelegerea fenomenelor clinice şi a bazelor terapeutice, este necesară cunoaşterea celor mai importante dintre acestea (Ariëns, Simonis, Offermeier, 1976).

**Interacţiunea toxic-enzimă.** Un mare număr de substanţe exogene dezvoltă efecte toxice ca urmare a interacţiunii toxic-enzimă. Inhibiţia enzimatică poate fi de mai multe tipuri : ireversibilă şi reversibilă, specifică şi nespecifică. Inhibiţia enzimei poate avea loc prin mai multe mecanisme, şi anume : denaturarea sau precipitarea părţii proteice a enzimei (apoenzima) ; fixarea toxicului pe grupările active ale apoenzimei, grupări specifice sau nespecifice ale activităţii acesteia ; inhibarea funcţiei de donator sau acceptor al coenzimei ; imobilizarea ionilor activatori şi alte mecanisme. Tot prin interacţiunea toxic-enzimă se produce şi decuplarea fosforilării oxidative, sinteza letală şi blocarea utilizării oxigenului.

*Inhibiţia enzimatică ireversibilă şi reversibilă.* Exemplul clasic de inhibiţie ireversibilă a unei enzime de către un toxic îl constituie blocarea acetilcolinesterazei de către substanţele organofosforate, care formează cu centrul activ al enzimei o legătură covalentă. Efectul toxic derivă din acumularea, în fanta sinaptică, a acetilcolinei, care nu mai este hidrolizată în colină şi acid acetic, ceea ce provoacă o perturbare a neurotransmisiei. Printr-un mecanism asemănător acţionează şi alte substanţe toxice, printre care carbamaţii şi fizostigmina. Arsenicul şi metalele grele ca mercurul, plumbul etc., sînt inhibitori enzimatici mai puţin selectivi. Aceste toxice inhibă ireversibil o mare varietate de enzime, datorită interacţiunii dintre ionii metalici şi grupările —SH libere, care au o deosebită importanţă în activitatea multor enzime. În aceste cazuri, între toxic şi enzimă se formează o legătură covalentă. Inhibiţia enzimatică este reversibilă, cînd între enzimă şi toxicul inhibitor există un echilibru : cînd inhibitorul este înlocuit printr-un agent terapeutic, inhibiţia este oprită şi enzima îşi reia activitatea. Reversibilitatea trebuie deosebită de reactivare. În timp ce reversibilitatea reprezintă revenirea activităţii enzimei prin disocierea complexului enzimă-inhibitor, fără distrugerea inhibitorului, reactivarea este regenerarea enzimei prin distrugerea inhibitorului (Aldridge, 1969 ; Johnsohn, 1969). Inhibiţia enzimatică reversibilă se realizează, de regulă, în cazul intervenţiei aşa-numiţilor antimetaboliţi. Antimetaboliţii sînt compuşi atît de apropiaţi din punct de vedere al structurii chimice de substraturile normale ale enzimelor, încît ei sînt acceptaţi de către enzime, deşi acestea nu-i pot metaboliza. Antimetaboliţii intră în competiţie cu substanţele normale pentru ocuparea centrelor active ale enzimelor. Exemplul tipic pentru acest tip de inhibitori enzimatici este reprezentat de antagoniştii acidului folic, ca de pildă Methotrexate, Aminopterina şi Aminoanfolul, care sînt derivaţi din nucleul pteridinic. Tot antimetaboliţi sînt şi Mercaptopurina, Azatioprina şi Tioguanina, care sînt derivaţi din nucleul purinic, ca şi Fluorouracilul, Floxuridina şi alţi compuşi derivaţi din nucleul pirimidinic. Ceea ce ca-

Scanned with OKEN Scanner

racterizează un metabolit activ sînt modificările care apar în molecula acestuia, legate de poziția, natura și dimensiunea radicalilor schimbați. Acești trei factori comandă activitatea moleculei noi, stabilind legătura cu centrii activi de pe suprafața enzimei, a cărei activitate catalitică o interferă. Interferența poate rezulta fie din cauza inhibiției uneia sau mai multor enzime specifice, fie din cauza incorporării incorecte a unei fracțiuni moleculare străine în timpul edificării unor macromolecule biologice vitale cum sînt cele de acizi nucleici și de proteine. De asemenea, antimetabolitul, care acționează ca un inhibitor al unei enzime, trebuie să se combine cu centrele active ale acesteia, în poziția ocupată normal de substratul sau coenzima respectivă. Prezența în organism a antimetaboliților îngreuiază pînă la a împiedica în totalitate formarea și utilizarea metaboliților naturali, lipsind astfel metabolismul de posibilitățile de a se desfășura în mod normal. Antimetaboliții de natură purinică și pirimidinică, nuclee heterociclice care stau la baza structurii unor metaboliți intermediari cu rol capital în sinteza acizilor nucleici, stînjenesc această sinteză, inhibînd mitoza, și deci proliferarea celulară.

*Mecanismele inhibiției enzimatice.* Inhibiția enzimatică se produce prin mecanisme diferite, în funcție de substanța toxică : denaturarea sau precipitarea apoenzimei ; blocarea grupărilor reactive ; competiția cu substratul ; blocarea substratului ; competiția cu coenzima ; competiția cu gruparea prostetică ; blocarea activatorilor (Cotrău, 1978). Acizii și bazele tari, metalele grele, fenolul, formaldehida și multe alte toxice precipită sau denaturează partea proteică a enzimei (apoenzima), determinînd inactivarea enzimei. Unele substanțe toxice blochează grupările reactive ale enzimelor (COOH, $NH_2$, OH, SH), ducînd, de asemenea, la inactivarea acestora. Dintre grupările enumerate cea mai bine studiată a fost gruparea tiol (SH), care poate fi blocată de arsen, metale grele, agenți oxidanți (fericianură) și alchilanți (bromacetat). Compușii organofosforici, carbamații, fizostigmina, curara și unele curarizante de sinteză intră în competiție cu acetilcolina pentru centrii activi ai acetilcolinesterazei. Această enzimă are doi centri activi : un centru anionic (—) și un centru esterazic, constituit din azotul secundar (NH) din histidină. Compușii organofosforici, carbamații și fizostigmina blochează centrul esterazic iar curara și curarizantele de sinteză, centrul anionic. Oxidul de carbon intră în competiție cu oxigenul, pentru fierul conținut în hemul din hemoglobină. Blocarea substratului, sustragerea lui din lanțul metabolic normal, este un alt mecanism al inhibiției enzimatice. Astfel, acidul arsenios ($H_3AsO_3$), combinîndu-se cu fosfogliceroaldehida, sustrage acest metabolit intermediar din lanțul reacțiilor de degradare a glucozei, pe care-l întrerupe. Tot antimetaboliții intră în competiție cu coenzimele, așa cum am mai arătat. Există și substanțe toxice care intră în competiție pentru gruparea prostetică. Astfel, ionul cian (CN) inhibă enzimele a căror grupare prostetică are structură porfirinică și îndeosebi citocromoxidaza, formînd ciancitocromoxidaza. Această inhibiție explică de ce oxigenul nu poate fi utilizat : deși oxigenul se găsește în cantitate suficientă în celulă, iar citocromoxidaza își păstrează capaci-



Scanned with OKEN Scanner

tatea de a capta și activa oxigenul, totuși acesta nu poate fi eliberat pentru reacțiile de oxido-reducere din celulă, din cauza blocării activității oxido-reducătoare a citocromoxidazei în faza de eliberare a oxigenului activ (Cotrău, 1978). Activitatea enzimatică mai poate fi inhibată prin blocarea activatorilor. Se știe că multe enzime își desfășoară activitatea numai în prezența ionilor metalici. Aceștia pot fi legați, făcînd parte din gruparea prostetică a enzimelor (de exemplu fierul din citocromoxidază) sau slab legați, acționînd ca simpli cofactori. Din această ultimă grupă fac parte o serie de ioni ca : $Mg^{++}$, $Mn^{++}$, $Co^{++}$, $Zn^{++}$, $Cu^{++}$, $Ca^{++}$ etc. Îndepărtarea acestor cofactori determină inactivarea enzimelor. Dintre substanțele care îndepărtează metalele cu rol esențial în activitatea enzimatică, agenții chelanți sînt cei mai reprezentativi. Acești compuși formează complecși cu ionii metalici, în care ionii respectivi pierd capacitatea de a funcționa drept cofactori pentru diferitele enzime. Agenții chelanți, care se administrează și în tratamentul intoxicației cu unele metale (vezi capitolul 4), pot fi toxici pentru organismul uman, dacă se folosesc în cantități mai mari decît dozele terapeutice. Dintre agenții chelanți, cei mai toxici sînt derivații hidroxiizochinolinei și ditiocarbamații. Aceștia din urmă sînt utilizați ca activatori în procesele de vulcanizare și ca antioxidanți, în industria cauciucului. La muncitorii care lucrează cu aceste substanțe, apar fenomene de intoxicație acută, în special cînd ingeră alcool, chiar în doze moderate. Ditiocarbamații fixează ionii de cupru, inactivînd enzimele ai căror cofactori sînt reprezentați de acești ioni, ca de exemplu acetaldehid-dehidrogenaza. În mod normal, din degradarea alcoolului apar, ca metaboliți intermediari, acetaldehida și acidul acetic. Degradarea acetaldehidei la acid acetic, care intră mai departe, în ciclul Krebs, este blocată prin inhibiția acetaldehid-dehidrogenazei, avînd ca urmare intoxicația cu acetaldehidă. Unul din derivații ditiocarbamaților, și anume Disulfiram (Antalcol), se folosește în dezalcoolizare, tocmai datorită fenomenelor toxice pe care le dezvoltă acetaldehida rezultată din degradarea alcoolului ; ea provoacă bolnavilor senzații neplăcute, ceea ce-i determină să nu mai ingere alcool. Se știe, că ingestia concomitentă de Antalcol și alcool comportă riscuri, uneori mari. Unii derivați ai ditiocarbamaților — în special compușii care formează complexe liposolubile cu metale ca manganul, cobaltul și cuprul — sînt folosiți ca fungicide în agricultură.

*Decuplarea fosforilării oxidative.* Energia eliberată în procesele de oxidare biologică este, în mod normal, stocată în compușii macroergici fosfatici, al căror prototip este adenozintrifosfatul (ATP). Energia depozitată în acești compuși este apoi folosită în variate procese biochimice, consumatoare de energie, ca de exemplu procesele de biosinteză și procesele chimio-mecanice ale contracției musculare. În procesul de oxidare biologică a substanțelor organice, ca de pildă cel al acidului acetic din ciclul Krebs și din sistemul citocromic, energia eliberată este utilizată pentru cuplarea fosfatului anorganic cu adenozina, pentru formarea legăturilor chimice macroergice ale ATP. O serie de substanțe toxice, ca dinitrofenolul și dinitrocrezolul, au ca mecanism de acțiune tocmai împiedicarea formării de ATP, respectiv decuplarea fosforilă-

Scanned with OKEN Scanner

rii oxidative. Ca urmare a decuplării fosforilării oxidative, energia rezultată din oxidarea glucidelor și a altor substanțe energetice nu mai este utilizată de celule în mod normal (deoarece nu mai este stocată în moleculele de ATP), ci se pierde sub formă de căldură, ceea ce are drept consecință creșterea temperaturii corpului, iar cînd posibilitățile de termoreglare sînt depășite, apare hipertermia patologică. Decuplarea fosforilării oxidative este urmată și de leziuni viscerale, îndeosebi la nivelul ficatului, miocardului, rinichiului și mușchilor scheletici, datorită privării organitelor celulare, și în special a mitocondriilor, de energia pe care acestea nu o pot folosi decît direct de la ATP. În prezent, se cunosc peste 700 de compuși, considerați ca agenți decuplanți, categorie de compuși în care intră și salicilații (Bryant și colab., 1973).

*Sinteza letală.* În capitolul 2, s-a arătat că unele toxice, supuse biotransformării, pot lua parte la reacții de sinteză, din care rezultă produși toxici și consecințe toxice, sintexe care au fost denumite de Peters „sinteze letale". În procesul de sinteză letală, substanța toxică este atît de apropiată de substratul natural al unor enzime, încît ea este acceptată de acestea în una sau mai multe trepte ale lanțului de reacții, ceea ce duce la formarea unui produs anormal, afuncțional sau toxic. Produsul este de obicei un inhibitor enzimatic pentru una sau mai multe reacții ale lanțului de reacții biochimice. Acidul fluoroacetic și derivații lui sînt exemple tipice de substanțe care acționează în acest fel. Acidul fluoroacetic este acceptat în ciclul Krebs în locul acidului acetic, ceea ce duce la formarea de acid fluorocitric în loc de acid citric. Acidul fluorocitric este un inhibitor al aconitazei, enzimă care transformă acidul citric în acid izocitric. În felul acesta, ciclul acidului citric (ciclul Krebs), generator de energie, este blocat. Prin urmare, acidul fluoroacetic este un toxic universal, deoarece ciclul Krebs este prezent în toate organismele viețuitoare. Toxicul este folosit deseori ca rodenticid. Toxicitatea fluoroalchilcompușilor este determinată de formarea de acid fluoroacetic, prin beta-oxidare. În acest caz, procesul de biotransformare nu determină bioinactivarea sau detoxicarea produsului, ci dimpotrivă, bioactivarea sau sinteza letală. Tot ca o bioactivare sau sinteză letală, este și transformarea acidului fluoroacetic în acid fluorocitric.

**Interacțiunea toxic-receptor.** Acest mecanism de acțiune se întîlnește îndeosebi la medicamente. În organism, medicamentele iau contact cu membrana celulară și, prin grupările lor chimice, sînt capabile să determine modificări ale suprafeței membranare, alterînd caracteristicile acesteia și determinînd, în unele cazuri, distrugerea celulei (Deysson și Migne, 1974 ; Mungiu, 1974). Membranele celulare au proprietatea de chemorecunoaștere, datorită unor regiuni specializate, care interacționează cu liganzii biologici. Chemorecunoașterea reprezintă „semnale", pe care membrana le supune unor procese de transducție ; consecutiv lor se declanșează o serie de reacții, care determină schimbări în funcția celulei. În procesul biologic de chemorecunoaștere, un rol deosebit revine receptorilor, macromolecule ce posedă regiuni cu proprietăți de chemorecunoaștere a liganzilor specifici naturali (endogeni) și care pot lega,

Scanned with OKEN Scanner

de asemenea, specific și medicamentele. Majoritatea receptorilor sînt porțiuni integrante ale membranelor, dar, în unele cazuri, receptorii se pot găsi în citoplasmă — de exemplu proteina ce leagă estrogenii (Abraham, 1975) — sau în diferite subunități enzimatice, care nu sînt legate de membrană (Dikstein, 1973). Receptorii se caracterizează prin următoarele particularități (Bedeleanu și Kory, 1976) : funcțiile și specificitatea lor sînt determinate genetic ; legarea liganzilor la receptori produce schimbări ale stării macromolecule-receptor sau în apropierea ei (ori ambele), care inițiază lanțul proceselor de răspuns ; inițierea răspunsului prin legarea liganzilor la receptor nu depinde neapărat de formarea sau desfacerea legăturilor covalente cu aceștia sau cu liganzii. Aceste caracteristici permit delimitarea și diferențierea receptorilor de „centrul activ al enzimelor". Teoria receptorilor, care se referă la medicamente, este aplicabilă și substanțelor toxice, mecanismul acțiunii unui toxic asupra proteinelor funcționale nefiind decît un caz particular al acțiunii substanțelor farmacologic active (Mitjavila, 1974). Legăturile compușilor toxici cu receptorii sînt reversibile, așa cum au arătat unele studii experimentale (Rose, 1969).

**Blocarea transportului de oxigen.** Transportul de oxigen de către hemoglobină poate fi împiedicat prin : formarea de carboxihemoglobină, formarea de methemoglobină și sulfhemoglobină, hemoliza intravasculară, provocată de o serie de toxice.

*Formarea de carboxihemoglobină.* Oxidul de carbon se combină cu hemoglobina, ca și oxigenul. Deoarece afinitatea hemoglobinei pentru oxidul de carbon este de aproximativ 200 de ori mai mare decît cea pentru oxigen, CO dizlocă rapid $O_2$ din combinația cu hemoglobina, chiar cînd acesta este prezent în concentrații mici. Această competiție a CO pentru legarea hemoglobinei sub formă de carboxihemoglobină blochează transportul de oxigen și împiedică oxigenarea țesuturilor. Din punct de vedere chimic, CO este o moleculă heteropolară, diatomică, cu stabilitate chimică la presiunea și temperatura mediului înconjurător. Toxicitatea oxidului de carbon rezultă din legătura coordinativă puternică, pe care acesta o formează cu atomul de fier din hemoglobină. Protohemul, complex al protoporfirinei IX, care conține fier bivalent ($Fe^{++}$), se combină reversibil cu oxidul de carbon, printr-o legătură asemănătoare cu cea pe care o realizează oxigenul (Antonini, 1967). Deoarece această legătură este reversibilă, oxidul de carbon poate fi îndepărtat prin inhalarea de oxigen pur sub presiune. De aceea oxigenul este considerat ca antidot pentru oxidul de carbon (vezi capitolul 4). Mecanismul molecular al legăturii oxidului de carbon cu atomul de fier din pigmenții care conțin hem nu este încă elucidat (Perutz, 1970). Studiile făcute pentru determinarea efectelor oxidului de carbon asupra persoanelor adulte sănătoase au arătat că efectele toxice apar cînd carboxihemoglobina depășește concentrația de 4—5% și numai rareori mai mult (Longo, 1977).

*Formarea methemoglobinei și sulfhemoglobinei.* Methemoglobina este un produs de oxidare a hemoglobinei, care și-a pierdut capacitatea de a lega oxigenul. Multe toxice, dar în special aminele aromatice, ca anilina și nitrocompușii aromatici, care

Scanned with OKEN Scanner

sînt reduși în organism la amine aromatice, manifestă capacitatea de a transforma hemoglobina în methemoglobină. Cînd methemoglobina se formează în cantități limitate, ea este redusă la hemoglobină în interiorul hematiilor. Cînd formarea de methemoglobină este accelerată prin anumiți compuși chimici, procesul de reconvertire la nivelul eritrocitelor este depășit și capacitatea sîngelui de a transporta oxigenul scade considerabil. La subiecții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (de natură genetică) și în special la cei din bazinul Mediteranei și la negri, susceptibilitatea transformării hemoglobinei în methemoglobină, sub acțiunea anumitor toxice, este mult mai mare (Ariëns, Simonis și Offermeier, 1976). De asemenea, nounăscuții au o capacitate limitată de regenerare a hemoglobinei din methemoglobină, deci toxicitatea substanțelor methemoglobinizante (sulfamide, acetanilidă, fenilbutazonă, fenazonă, acid acetilsalicilic, nitrofurantoin, chinină, primachină) este mai mare pentru ei. Copiii fac mai ușor methemoglobinemie, datorită compușilor azotați care se găsesc în alimente (compușii proveniți din îngrășămintele chimice). Formarea sulfhemoglobinei este întrucîtva asemănătoare cu cea a methemoglobinei. Sulfhemoglobina ia naștere în prezența compușilor care conțin sulf, cum sînt sulfonamidele, sub influența substanțelor care pot provoca methemoglobinemia, ca acetanilida și derivații. Ca și methemoglobina, sulfhemoglobina este lipsită de proprietatea de a lega și transporta $O_2$ molecular.

*Hemoliza intravasculară.* O serie de toxice — în special surfactanții și derivații de hidrazină — produc leziuni ale membranei eritrocitare, urmate de eliberarea hemoglobinei din eritrocit, respectiv de hemoliză. Hemoglobina existentă în plasmă își pierde capacitatea de a transporta oxigenul. Ca și în cazul formării methemoglobinei, procesul de hemoliză toxică este mai accentuat la subiecții cu deficit genetic de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, supușii agresiunii chimice (Wipf și colab., 1976).

**Interacțiunea toxic-funcție celulară.** Substanțele toxice exogene pot perturba funcțiile generale ale celulei, acționînd asupra sistemelor membranare, cărora le modifică dinamica sau chiar edificiul structurii, precum și asupra mediului celular, modificînd starea fizică a citoplasmei, pe care o transformă din sol în gel, reversibil sau ireversibil. Toxicele pot perturba sinteza de ADN și ARN, pot inhiba diviziunea celulară și sistemul imunitar și pot exercita o acțiune mutagenă.

*Acțiunea anestezică.* Substanțele anestezice binecunoscute ca eterul, ciclopropanul și halotanul se acumulează, datorită liposolubilității lor, în membranele celulare, deprimînd activitatea celulelor. Acumularea acestor substanțe în membranele celulare împiedică probabil transportul oxigenului și substanțelor nutritive, ca glucoza, în interiorul celulei. Substanțele narcotice acționează îndeosebi asupra acelor celule, care sînt foarte sensibile la lipsa de oxigen și de glucoză, ca neuronul și prelungirile lui. Acest mecanism de acțiune, caracteristic anesteticelor generale, este valabil și pentru solvenții organici nepolari, ca de exemplu hidrocarburile din benzină și alți produși volatili din petrol și în special pentru derivații halogenați ai acestor compuși, care au un grad mare de liposolubilitate. Acțiunea

Scanned with OKEN Scanner

anestezică variază în raport de concentrația toxicului.

*Blocarea neurotransmisiei.* Multe substanțe exogene, îndeosebi medicamente, împiedică neurotransmisia la nivelul sinapselor dintre neuroni și al celor dintre neuroni și celulele efectoare. Cele mai bine cunoscute sînt curara, atropina și nicotina. Curara blochează receptorii colinergici de la nivelul joncțiunii neuromusculare. Atropina blochează receptorii colinergici de la nivelul joncțiunii neuroefectoare parasimpatice, iar nicotina împiedică neurotransmisia colinergică la nivelul sinapselor ganglionare. În afara substanțelor enumerate, multe medicamente care acționează asupra sistemului nervos vegetativ, ca și unele antidepresive, acționează prin modificarea neurotransmisiei. Substanțele halucinogene, ca de exemplu mescalina și LSD, interferează cu neurotransmisia la nivelul anumitor zone din sistemul nervos central. Mecanismele care stau la baza perturbării neurotransmisiei de către diferite toxice sînt numeroase (Ariëns, Simonis și Offermeier, 1976) : blocarea receptorilor colinergici sau adrenergici în diferite sinapse de către substanțele care inhibă degradarea mediatorilor chimici (inhibitorii de colinesterază, pentru acetilcolină, și inhibitorii de monoaminooxidază, pentru adrenalină și noradrenalină) ; blocarea sintezei mediatorilor chimici ; blocarea eliberării mediatorilor chimici din membrana presinaptică ; substituirea mediatorilor chimici colinergici și adrenergici ; eliberarea mediatorilor chimici (acțiune colinergică și adrenergică indirectă).

*Interferarea cu fluxurile ionice.* Anestezicele locale inhibă conducerea nervoasă, prelungind starea de depolarizare a membranei ; aceasta modifică permeabilitatea pentru $Na^+$, $Ca^{++}$, ceea ce duce la inhibarea fenomenului de cuplare „excitație-contracție" la nivelul mușchilor (Dikstein, 1973). Alcaloizii din *Veratrum* au un efect de „labilizare a membranelor", prin lărgirea „canalelor" pentru $Na^+$ și $K^+$. Unele insecticide organoclorate, ca DDT, Lindan și Dieldrin, acționează, de asemenea, printr-un mecanism care interferă fluxul de ioni (Dérache, 1974). Cocaina blochează influxul nervos, prin îngustarea „canalelor" ionice și inhibarea mișcării ionilor (Mungiu, 1974). Tetradotoxina, substanță toxică prezentă în unele specii de pești exotici, a cărei toxicitate este foarte mare (la om, doza totală letală este de 1—2 mg), acționează prin inhibarea creșterii periodice a permeabilității membranare pentru $Na^+$, fără a altera permeabilitatea pentru $K^+$ (Evans, 1969).

*Perturbarea sintezei de ADN și ARN.* O serie de substanțe perturbează procesul de duplicare al ADN și deci procesul de diviziune celulară. Derivații acridinei și unele antibiotice din grupul actinomicinei se fixează de lanțurile de ADN. Substanțele alchilante polivalente, care posedă grupări chimice puternic reactive, plasate la distanțe specifice una de alta, reacționează cu grupările corespunzătoare din lanțurile de ADN. Agenții alchilanți introduc radicalul alchil într-o macromoleculă. Ei pot, de asemenea, forma punți între două lanțuri de ADN, perturbînd duplicarea ADN și deci diviziunea celulară. Azotiperitele produc alterarea materialului genetic celular, ceea ce se traduce prin ruperi și anomalii cromozomiale, ca rezultat al stabilirii de legături covalente între agentul alchilant și componen-

Scanned with OKEN Scanner

tele celulare, prin substituție nucleofilă. Agenții alchilanți pot reacționa și cu grupările reactive din proteine (COOH, $NH_2$, SH). Pentru că agenții alchilanți și alte substanțe împiedică diviziunea celulară, sînt folosiți ca citostatice : derivați ai 2-clor-etilaminei (Clormetină, Clormetin-n-oxidul, Triclormetină, Clorambucil, Fenastezină, Fenesterină, Melfalan, Nicozin, Uramustin, Dopan, Ciclofosfamidă, Izofosfamidă, Manomustin) ; derivați de etilenimină (Tetramină sau TEM, Trimetiolmelamină, Triazicon, TEPA, Tio-TEPA) ; esteri ai acidului metansulfonic (Busulfan sau Citosulfan, Citostop) ; derivați ai metilhidrazinei (Procarbazină) și derivați de N-alchil-N-nitrozuree. Acizii nucleici, în general, și ADN, în special, constituie materialul biologic cel mai sensibil la acțiunea agenților anticanceroși din grupa substanțelor înzestrate cu proprietăți alchilante. Atacul agentului alchilant poate avea loc asupra grupărilor funcționale din aceeași moleculă, creîndu-se legături transversale între acestea, sau asupra grupelor funcționale din molecule diferite, ducînd la apariția unor legături în cruce *(crosslinking effect)*. În ambele cazuri se produce o denaturare a ADN și a altor mocule funcționale, ceea ce provoacă tulburarea profundă a metabolismului celulei și, în primul rînd, dereglarea mitozei. Medicamentele alchilante nu au acțiune specifică asupra tumorii canceroase, influențînd aproape în egală măsură și unele țesuturi normale, în care diviziunea celulelor se face rapid ; este evidentă deci toxicitatea acestor medicamente. Strîns legată de acțiunea citostatică este cea imunosupresoare. Este vorba de deprimarea mecanismelor imunitare, prin suprimarea proliferării unor celule, îndeosebi a limfocitelor. Unii agenți alchilanți nu produc inhibarea duplicării ADN și, ca urmare, a diviziunii celulare, dar schimbă structura moleculei de ADN și prin aceasta, proprietățile ei genetice. Procesul poartă numele de „mutație genetică", iar substanțele sînt denumite „mutageni". Mutația provoacă schimbări ale naturii chimice și/sau ale secvenței nucleotidelor din genele ADN-ului : înlocuirea unei baze azotate cu alta de același tip (tranziție) sau de tip diferit, și anume purină în loc de pirimidină sau invers (transversie), suprimarea unei baze azotate sau a unor grupuri de baze (nucleotide) ce pot determina pierderea unor gene întregi sau chiar a unor cromozomi ; inversarea ordinii unor baze azotate ; inserția unuia sau mai multor nucleotide. Dacă mutația are loc într-o singură catenă a ADN-ului, etapele ulterioare de duplicare induc schimbarea respectivă și în catena complementară, conform teoriei „copierii greșite" a lui Watson și Crick, moleculele nou formate de la lanțul corect fiind normale, iar cele de la lanțul eronat fiind anormale sau cu mutații. Efectul mutagenic poate să apară după cîteva generații. În sfîrșit, o parte din substanțele toxice sînt cancerigene, ca de exemplu hidrocarburile policiclice, aminele aromatice policiclice și unii alchilanți biologici citostatici. Dintre numeroasele substanțe care produc cancerul experimental, 3,4-benzfenantrenul și 7,8-benzpirenul manifestă cea mai puternică acțiune. Nu se cunoaște însă cu precizie structura moleculei cancerigene „active" și nici mecanismul ei de acțiune (Cionga și Avram, 1978).

*Hipersensibilizarea.* Substanțele exogene, îndeosebi medicamentele, pot produce hipersensibilizare grație

Scanned with OKEN Scanner

proprietății lor de a juca rolul de haptene, și anume : unindu-se cu macromolecule proteice, formează antigene. Antigenele astfel formate, respectiv alergenele, provoacă biosinteza de anticorpi și deci, hipersensibilizarea. Unele substanțe produc sensibilizare încrucișată în cazul cînd structura lor chimică este foarte apropiată. Reacția alergică are ca organ-țintă, de cele mai multe ori, pielea și tractul respirator. Practic, majoritatea medicamentelor și substanțelor toxice pot dezvolta reacții alergice, dar aceasta îndeosebi la subiecții atopici. Unele substanțe toxice, ca dinitroclorobenzenul, produc reacții de hipersensibilizare, practic, tuturor subiecților expuși, nu numai celor atopici. Există însă și alte substanțe care produc reacții de sensibilizare numai excepțional de rar întîlnite în toxicologia clinică.

**Modificările histologice locale și generale.** Efectele toxice se traduc prin alterări structurale, locale și generale. Un număr restrîns de toxice produc modificări exclusiv locale, iar altele, atît locale, cît și generale. După absorbție, cele mai multe toxice însă produc alterări structurale sistemice, care interesează mai multe țesuturi și organe (Robbins, 1974).

*Modificări histologice locale.* Diferite toxice acționează direct asupra țesuturilor cu care vin în contact, prin reacții chimice rapide cu acestea. De regulă, asemenea substanțe nu pătrund în circulația generală, deoarece ele se consumă la locul unde au venit în contact cu țesuturile. Organele și țesuturile supuse iritației chimice locale sînt : structurile anterioare ale globului ocular, mucoasa nazală, faringiană și traheobronșică. De asemenea, mucoasa esofagiană și cea gastrică, mai puțin cea intestinală, sînt supuse agresiunii chimice directe. Agresiunea chimică directă se traduce, în funcție de natura chimică și de activitatea toxicului, prin inflamația sau necroza țesutului. Azotiperita și derivații produc inflamația pielii și formarea de vezicule, iar fenolii și acidul salicilic au o puternică acțiune keratolitică. Soluțiile alcaline ale bazelor tari, ca hidroxidul de sodiu și de potasiu, produc leziuni caustice, prin necroză de lichefiere. Soluțiile acizilor tari, ca acidul sulfuric, clorhidric, azotic etc., produc leziuni caustice prin necroză de coagulare. Acidul azotic în soluție slabă, scăzînd pH-ul local, provoacă modificări în stratul de keratină al pielii, în special prin mărirea cantității de apă care se acumulează în acest strat. Gazele iritante, ca fosgenul și clorul, din cauza gradului lor mare de reactivitate, provoacă edem al tractului traheo-bronho-alveolar și edem pulmonar. Bioxidul de sulf, bioxidul de azot, ozonul și alte gaze iritante, inflamează mucoasa nazală și mucoasa tractului respirator, fără să provoace edem sau leziuni ulcerative active. Gazele și substanțele lacrimogene (cloropicrina, bromacetona, bromacetofenona, cloracetofenone și altele) irită direct conjunctivele bulbare, provocînd senzație de durere vie la acest nivel, precum și lăcrimare abundentă. În sfîrșit, o serie de substanțe chimice, ca amoniacul, bioxidul de sulf, acidul cianhidric, hidrogenul sulfurat, acidul izovaleric, metilmercaptanul și altele, excită receptorii olfactivi din mucoasa nazală, provocînd senzații de miros dezagreabil, în concentrații foarte mici.

Scanned with OKEN Scanner

*Modificări histopatologice sistemice.* Multitudinea de substanțe toxice exogene capabile să producă leziuni histopatologice, ca și pluralitatea mecanismelor de acțiune ale toxicelor, fac ca varietatea leziunilor histopatologice să fie considerabilă. Sînt însă unele modificări care au un anumit caracter de generalitate. S-a arătat că dintre organele-„țintă", cele mai reprezentative sînt creierul, ficatul și rinichiul ; celelalte țesuturi și organe ca : sîngele, miocardul și nervii periferici, sînt mai rar lezate (Robbins, 1974). Alterările de la nivelul sistemului nervos îmbracă mai multe aspecte, în funcție de natura chimică a toxicului și de mecanismul lui de acțiune. Toxicele care produc blocarea transportului sau folosirii oxigenului, ca oxidul de carbon și acidul cianhidric, produc leziuni degenerative întinse ale celulelor ganglionare, însoțite de edem cerebral. Hipoxia cerebrală severă provoacă focare de ramoliție la nivelul cortexului cerebral, talamusului și centrilor medulari. Unele toxice pot produce moartea bolnavului, fără ca leziunile histopatologice ale sistemului nervos să fie clare. Este cazul barbituricelor, responsabile de deprimarea funcțională neuronală, ce interesează în primul rînd scoarța cerebrală și apoi centrii inferiori, inclusiv centrii vitali ai circulației și respirației din trunchiul cerebral. În asemenea cazuri, decesul se produce prin oprirea respirației. Deprimantele sistemului nervos central la care ne-am referit pot induce leziuni hipoxice în alte viscere, ca ficat, rinichi și miocard, ca o consecință a deprimării respiratorii pe care o produc. Ficatul prezintă deseori leziuni în intoxicațiile acute, deoarece el joacă rolul princeps în detoxicare. Hepatocitul poate fi legat direct de către agenți chimici, ca metale grele, solvenți organici, și indirect, prin intermediul hipoxiei sistemice. Leziunile histopatologice sînt relativ asemănătoare cu cele provocate de agresiunea virală. În cazurile ușoare, ca și în perioadele de debut ale intoxicațiilor mai grave, leziunile sînt reprezentate de intumescența hepatocitelor. În formele severe de intoxicație, de exemplu în intoxicația cu fosfor, se produc leziuni de degenerescență grasă, cu distribuție zonală caracteristică, afectînd îndeosebi centrii lobulilor hepatici. În formele foarte grave de intoxicații acute, ca și în cazul expunerilor cronice la substanțe toxice, leziunile histopatologice se caracterizează prin apariția de zone de necroză, care pot realiza tabloul necrozei hepatice difuze sau cel al atrofiei galbene acute a ficatului. Asemenea leziuni grave extensive nu se întîlnesc la bolnavii la care intoxicația evoluează cu sfîrșit letal, în primele 48 de ore.

Ca și ficatul, rinichiul este sensibil la un mare număr de toxice, datorită și faptului că el constituie calea principală de eliminare a multore dintre acestea, ca și a metaboliților lor. Parenchimul renal este lezat nu numai de către toxice, ci și de hipoxie, consecință a perturbărilor funcționale grave, pe care le creează unele intoxicații. Porțiunea cea mai vulnerabilă a nefronului este reprezentată de tubul contort proximal, unde se produc leziuni de diferite tipuri, și anume intumescență, degenerescență grasă sau necroză a epiteliului tubular, în funcție de severitatea intoxicației. În cazurile foarte grave, leziunile interesează și tubul contort distal. S-a constatat că atît glomerulii, cît și tubii colectori, prezintă o remarcabilă rezistență la

Scanned with OKEN Scanner

agresiunea chimică. Modificările care se produc în sînge şi măduva osoasă hematogenă îmbracă forma hemolizei acute toxice, methemoglobinemiei şi, excepţional de rar, a inhibiţiei medulare selective sau neselective. Leziunile care interesează nervii periferici se caracterizează, în esenţă, prin degenerescenţă mielinică; aceasta se observă în unele intoxicaţii cronice, în special, în cea cu plumb.

În ceea ce priveşte miocardul, acesta reacţionează la majoritatea toxicelor, în primul rînd, prin intumescenţa fibrelor miocardice şi în al doilea rînd, prin leziuni cu caracter de degenerescenţă grăsoasă. În esenţă, modificările histopatologice sistemice din intoxicaţiile acute se caracterizează prin predominanţa modificărilor degenerative şi necrotice, care rezultă atît din acţiunea directă a toxicelor asupra celulelor, cît şi indirect, prin intermediul hipoxiei.

## Bibliografie


ARIËNS, E. J., SIMONIS, A. M., OFFERMEIER, J. — Introduction to General Toxicoloy, Academic Press Inc., New York, 1976, p. 13.

ABRAHAM, A. D. — Mecanismul de acţiune al hormonilor steroizi, Editura Academiei R.S.R., Bucureşti, 1975, p. 182.

ALDRIDGE, W. N. — *Brit. med. Bull.*, 1969, 25, 236.

ANTONINI, E. — *Science*, 1967, 158, 1 417.

BEDELEANU, D., KORY, M. — Metabolismul medicamentelor, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

BRYANT, C. şi colab. — *Biochem. J.*, 1963, 86, 391.

CIONGA, E., AVRAM, L. — Medicamentele chimioterapice, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

COTRĂU, M. — Toxicologie, principii generale, Editura Junimea, Iaşi, 1978.

DÉRACHE, R. — *Ann. Nutr. (Paris)*, 1974, 28, 219.

DEYSSON, G., MIGNE, J. — *Biol. méd. (Paris)*, 1974, 3, 21.

DIKSTEIN, S. — Fundamentals of Cell Pharmacology, Edit. Charles C. Thomas, Springfield, S.U.A., 1973, p. 548.

EVANS, H. M. — *Brit. med. Bull.*, 1969, 25, 263.

JOHNSOHN, M. K. — *Brit. med. Bull.*, 1969, 25, 231.

LONGO, L. D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1977, 129, 69.

MITJAVILA, S. — *Ann. nutr. (Paris)*, 1974, 28, 219.

MUNGIU, O. C. — Farmacologie biochimică, I.M.F., Iaşi, 1974, p. 140.

PERUTZ, M. F. — *Nature*, 1970, 228, 726.

ROBBINS, S. L. — Pathologic Basis of Disease, Saunders Company W. B., Philadelphia, 1974.

ROSE, M. S. — *Brit. med. Bull.*, 1969, 25, 277.

WIPF, R. şi colab. — *Rev. franç. Mal. resp.*, 1976, 4, 149.


Scanned with OKEN Scanner

# ANTIDOTURI

Prin definiţie, antidoturile sînt substanţe capabile să inactiveze toxicele sau să antagonizeze efectele acestora. Antidoturile care au proprietatea de a inactiva toxicele prin reacţii chimice sau de a le reduce nocivitatea printr-un fenomen fizic se numesc antidoturi chimice sau antidoturi propriu-zise. Prin folosirea antidoturilor chimice se urmăreşte formarea unui compus insolubil, foarte puţin solubil, solubil dar nedisociat sau, în alte cazuri, provocarea unor modificări în structura chimică a toxicelor, avînd ca rezultat diminuarea sau pierderea toxicităţii lor (Arena, 1975 ; Popa, 1978). Unele antidoturi chimice neutralizează mai multe substanţe toxice, iar altele interacţionează numai cu un grup foarte restrîns de toxice sau chiar numai cu un singur toxic. Antidoturile chimice acţionează prin fenomene fizice (adsorbţie), dar mai ales prin reacţii chimice, ca oxidarea, reducerea, chelatarea şi diferite reacţii de combinare. Unele antidoturi chimice se folosesc în lichidul de spălătură gastrică sau pe cale orală, înainte sau după spălătura gastrică, pentru neutralizarea toxicelor din tubul digestiv care nu au fost încă absorbite. Alte antidoturi chimice se folosesc pe cale orală sau parenterală (subcutanată, intramusculară sau intravenoasă), pentru neutralizarea toxicelor care au fost deja absorbite şi care se găsesc în umori, ţesuturi şi celule. Antidoturile care au proprietatea de a combate efectele toxicelor absorbite, efecte ce se manifestă la nivelul unui aparat sau sistem, se numesc antidoturi fiziologice sau antagoniste. Antagonismul se realizează în urma unor acţiuni fiziologice contrare asupra aceluiaşi sistem, prin anularea efectelor toxicelor, fără însă a modifica structura toxicelor sau fără a interreacţiona cu acestea. Antidoturile fiziologice sînt reprezentate de cîteva medicamente, şi anume : atropina, fizostigmina, nalorfina, clorpromazina şi difenhidramina. Este necesar să facem o precizare de importanţă practică considerabilă : medicamentele analeptice, şi anume stimulanţii psihomotori (cafeina, amfetamina etc.), analepticele bulbare (bemegrida, nicetamida, karion, pentetrazol, picrotoxina) şi stimulanţii medulari (stricnina), ca şi alte substanţe stimulante ale sistemului nervos central (amifenazol, prectamidă, lobelină) au fost

Scanned with OKEN Scanner

scoase din categoria antidoturilor fiziologice folosite pentru contracararea efectului toxic al substanțelor cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos. Nocivitatea lor a fost demonstrată încă din 1961, de către experții scandinavi Clemmensen și Nilsson și de către Dobos și colab. (1961). Este regretabil, că în unele cărți de toxicologie apărute recent, analepticele figurează încă la loc de frunte în tratamentul intoxicațiilor cu substanțe deprimante și îndeosebi cu barbiturice. În afară de antidoturile chimice și fiziologice, mai există o categorie de antidoturi, care acționează prin mecanisme specifice, intervenind în diferite reacții biochimice și contracarînd acțiunea nocivă a toxicelor. În sfîrșit, o ultimă precizare : numărul antidoturilor de care dispunem la ora actuală pentru tratamentul intoxicațiilor acute este foarte restrîns. Astfel, numai aproximativ 2% din intoxicațiile acute beneficiază de tratamentul antidotic, de unde importanța deosebită a celorlalte măsuri terapeutice în intoxicațiile cu substanțe care nu au antidot (Matthew, 1971 ; Mogoș, 1978).

**Antidoturi chimice folosite pentru neutralizarea toxicelor prezente în tubul digestiv.** O serie de antidoturi chimice sînt folosite pentru neutralizarea și inactivarea toxicelor neabsorbite, care au fost ingerate, dar care sînt încă prezente în tubul digestiv. Aceste antidoturi se includ în lichidul de spălătură gastrică sau se administrează pe cale orală bolnavilor cărora nu li se practică spălătura gastrică sau după ce aceasta s-a practicat în scopul eliminării toxicelor din stomac.

*Cărbunele activat.* Proprietățile adsorbante ale cărbunelui activat sînt cunoscute de peste două secole, dar numai în ultimele două decade specialiștii au efectuat studii experimentale și clinice privind capacitatea acestuia de adsorbție *in vitro* și proprietatea lui de a reduce absorbția de toxice prezente în tubul digestiv, la om. Mulți toxicologi consideră că administrarea perorală de cărbune activat sau efectuarea spălăturii gastrice cu suspensie de cărbune în apă potabilă reprezintă măsura terapeutică cea mai eficace, care reduce absorbția sistemică a unui mare număr de toxice (Holt și Holz, 1963 ; Picchioni, 1970 ; Corby și colab., 1970 ; Berman, 1978). În tabelul 4—1 prezentăm principalele

*Tabelul 4—1*

**Substanțe toxice adsorbite de cărbunele activat, *in vivo* în condiții experimentale și clinice (după Donald și colab., 1974)**

*A. Droguri adsorbite in vitro*

| | |
|---|---|
| 1 Acetaminofenul | 11 Ergotamina |
| 2 Acidul acetilsalicilic | 12 Fenilbutazona |
| 3 Amfetamina | 13 Fenobarbitalul |
| 4 Chinidina | 14 Glutetimida |
| 5 Chinina | 15 Meprobamatul |
| 6 Clorfeniramina | 16 Primachina |
| 7 Clorochina | 17 Probenecidul |
| 8 Colchicina | 18 Propiltiouracilul |
| 9 Difenilhidantoina | 19 Propoxifenul |
| 10 Digitoxina | 20 Quinacrina |

*B. Droguri adsorbite in vivo, la animalul de experiență*

| | |
|---|---|
| 1 Acidul acetilsalicilic | 9 Glutetimida |
| 2 Acidul mefanamic | 10 Imipramina |
| 3 Barbitalul | 11 Izoniazida |
| 4 Clorfeniramina | 12 Pentobarbitalul |
| 5 Clorochina | 13 Propoxifenul |
| 6 Clorpromazina | 14 Salicilamina |
| 7 Etclorvinolul | 15 Salicilatul de sodiu |
| 8 Fenobarbitalul | 16 Secobarbitalul |

*C. Droguri adsorbite in vivo, la om*

| | |
|---|---|
| 1 Acidul acetilsalicilic | 4 Paracetamolul |
| 2 Fenilpropanolamina | 5 Propantelina |
| 3 Nortriptilina | 6 Propoxifenul |

Scanned with OKEN Scanner

toxice care sînt adsorbite de cărbunele vegetal activat, în condiţii experimentale şi clinice. Administrarea de cărbune activat, la voluntari, după 30 min. de la ingestia de aspirină, determină o scădere a salicilatului seric cu 50% (Decker, 1969). Absorbţia de acetaminofen poate fi redusă cu aproximativ 70% după administrarea de cărbune activat (Levy şi Gwilt, 1972 ; Dordoni şi Wilson, 1973). Levy şi Houston (1976) au arătat că administrarea de cărbune activat, prin proprietăţile acestuia de a adsorbi acetaminofenul, reprezintă una din metodele terapeutice eficace în intoxicaţia cu acest drog. Doza de cărbune activat care se administrează sub formă de suspensie în apă variază între 5—100 g. Eficacitatea cea mai mare se obţine cînd tratamentul se instituie în prima oră de la ingestia paracetamolului, dar cum acest drog întîrzie evacuarea gastrică, administrarea orală de cărbune activat poate fi eficace chiar într-un interval pînă la 6 ore. Studii experimentale au demonstrat proprietăţile antidotice ale cărbunelui activat şi pentru multe alte substanţe toxice, printre care salicilamida, sedativele hipnotice (Decker şi Corby, 1970), antidepresivele triciclice (Rauws şi Noordwijk, 1972 ; Alvan, 1973). Capacitatea adsorbtivă a cărbunelui vegetal activat nu este diminuată de alcalinitatea sau aciditatea toxicului sau de variabilitatea valorilor pH-ului tractului intestinal. Iniţial, s-a considerat că complexul cărbune-toxic este stabil. Studii recente au arătat însă efectele competitive ale altor constituenţi din sucurile digestive şi influenţa pH-ului cu valori mari, care tinde să scadă capacitatea adsorbtivă a cărbunelui activat, în trecerea lui prin tubul digestiv. Această diminuare este lipsită de importanţă practică deoarece ea poate fi compensată prin doze mari de cărbune activat. Eficacitatea antidotică a cărbunelui activat mai depinde de intervalul de timp care s-a scurs de la ingestia toxicului şi pînă la administrarea cărbunelui, de viteza de adsorbţie a acestuia şi de motilitatea gastrică. În general, cărbunele trebuie administrat în primele 30 min. de la ingestia toxicului, pentru a se obţine un efect antidotic maxim. Cărbunele poate fi însă util cînd este administrat şi mai tîrziu, chiar după ce toxicul a trecut de pilor (Levy şi Tsuchiya, 1972). Eficacitatea antidotică a cărbunelui este mai mică pentru compuşii care se resorb rapid din tractul gastrointestinal. Aşa de exemplu, administrarea de cărbune, la cîine, la interval de o oră de la ingestia de secobarbital, nu influenţează concentraţia toxicului în sînge (Fischer şi colab., 1971). Invers, administrarea de doze repetate de cărbune activat este mult mai eficace la bolnavii care au ingerat toxice ce se absorb lent sau care, eliminîndu-se prin bilă, urmează ciclul enterohepatic, ca de exemplu glutetimida, digoxina şi antideprimantele triciclice. Unele toxice, ca aspirina, sedativele şi hipnoticele, inhibă motilitatea gastrică, necesitînd cantităţi mai mari de cărbune pentru inactivarea lor. Cărbunele activat manifestă un efect antidotic maxim, cînd se foloseşte în suspensie de apă potabilă, în doze de o lingură la 250 ml de apă, supensie folosită pentru spălătura gastrică. Doza orală folosită la bolnavii cărora nu li se face spălătură gastrică este de 10—20 g (Berman, 1978 ; Mogoş, 1978). Proporţia optimă între cărbune şi toxicul ingerat, adsorbabil de către acesta, este de 8 : 1 (Chin şi colab.,

Scanned with OKEN Scanner

1973). Cărbunele de origine vegetală este mult mai activ decît cel de origine animală, deoarece acesta din urmă conţine în plus o serie de substanţe minerale.

*Acidul tanic* este un acid slab care precipită un mare număr de compuşi organici şi anorganici, incluzînd alcaloizi, metale şi unele glicozide. Printre compuşii precipitaţi rapid de către acidul tanic sau tanin se numără apomorfina, hidrastina, stricnina, veratrina, alcaloizii din cinchona şi sărurile de aluminiu, plumb şi argint. Precipitatele care se formează, respectiv tanaţii, se pot redizolva şi apoi hidroliza, de unde necesitatea de a fi îndepărtate prin spălătură gastrică. Doza de acid tanic este de 3—5 g : 1 000 ml de apă potabilă. Din cauza hepatotoxicităţii lui, acidul tanic trebuie folosit cu discernămînt şi numai în diluţiile corespunzătoare, menţionate mai sus. Ca atare, noi nici nu-l folosim ca antidot.

*Oxidul de magneziu (magnezia usta)* este cel mai bun antidot pentru neutralizarea acizilor corozivi, cu care formează combinaţii netoxice. În plus, acest antidot mai precipită şi alte toxice, ca anhidrida arsenioasă, arseniţii şi arseniaţii, sub formă de săruri insolubile de magneziu. Oxidul de magneziu are avantajul că, în reacţiile cu acizii minerali, nu degajă $CO_2$ (aşa cum se întîmplă în cazul bicarbonatului de sodiu sau carbonatului de calciu) şi nu provoacă, astfel, perforaţia prin destinderea stomacului, în cazurile grave de leziuni ale pereţilor acestuia, provocate de ingestia de acizi tari. Oxidul de magneziu mai are avantajul de a nu irita mucoasa gastrică şi de a fi purgativ. Se administrează sub formă de suspensie apoasă (lapte de magneziu), în concentraţie de 25—40 g : 1 000 ml de apă potabilă, care se foloseşte şi ca lichid de spălătură gastrică.

*Acizii slabi.* Pentru neutralizarea bazelor, unii toxicologi recomandă ingestia de soluţie de acid acetic 1% sau de oţet (care conţine 5% acid acetic) diluat în apă în proporţie de 1 : 4, în doză de 100—200 ml (Arena, 1975). Din experienţa noastră rezultă că folosirea soluţiei de acid acetic, la sosirea bolnavului în camera de gardă, s-a dovedit impracticabilă în cazurile medii şi grave de ingestie de baze caustice, deoarece actul deglutiţiei este aproape imposibil. De aceea măsura terapeutică cea mai eficace este administrarea imediată, la locul accidentului, de cantităţi fracţionate de apă potabilă şi provocarea de vărsături, cînd actul deglutiţiei este încă posibil.

*Permanganatul de potasiu* este un agent oxidant care reacţionează îndeosebi cu substanţele organice şi dintre cele toxice, mai ales cu alcaloizii. Neutralizează eficace stricnina, nicotina, fizostigmina şi chinina. S-a folosit în trecut în soluţie de 1 : 10 000 pentru spălătura gastrică, în intoxicaţia cu substanţele enumerate. Actualmente, permanganatul de potasiu este rar folosit în practica toxicologică (Arena, 1975). Soluţia pentru spălătura gastrică se prepară dizolvînd 0,10 g într-un litru de apă sau 1 g în 100 ml de apă, din care apoi se iau 10 ml şi se introduc în 990 ml de apă potabilă. Se obţine astfel soluţia 1 : 10 000. Deoarece permanganatul de potasiu este un puternic iritant al mucoasei digestive, se vor îndepărta şi ultimele resturi de soluţie rămasă în stomac după ce s-a efectuat spălătura gastrică (eventual, se continuă spălătura cu 1 000 ml de apă potabilă). De asemenea, trebuie să avem grijă

Scanned with OKEN Scanner

ca soluţia folosită să nu conţină cristale nedizolvate, deoarece acestea, ajunse în stomac, dezvoltă o acţiune corozivă asupra mucoasei gastrice. Noi nu folosim acest antidot.

*Bicarbonatul de sodiu* este considerat ca antidot pentru sulfatul feros, cu care reacţionează formînd carbonat feros, mai puţin solubil şi mai puţin coroziv. Se utilizează în soluţie 5% în apă, pentru spălătura gastrică, la bolnavii care au ingerat cantităţi mari de sulfat feros. Bicarbonatul de sodiu este contraindicat ca antidot pentru acizii tari ingeraţi, deoarece reacţia chimică de neutralizare a acizilor degajă cantităţi mari de $CO_2$, care, mărind presiunea intragastrică, poate condiţiona perforaţia pereţilor stomacului, lezaţi de către acţiunea corozivă a acidului (Arena, 1975 ; Mogoş, 1978).

*Sărurile solubile de calciu* se folosesc ca antidot în intoxicaţia cu acid oxalic, cu care reacţionează formînd oxalatul de calciu, insolubil şi netoxic, ca şi în intoxicaţia cu acid fluorhidric şi fluoruri, cu care formează fluorura de calciu, de asemenea netoxică. Dacă spălătura gastrică nu este contraindicată (absenţa leziunilor caustice grave), se foloseşte ca lichid de spălătură soluţia de lactat de calciu 15 : 1 000 sau 30 g : 1 000 ml de apă. Pentru neutralizarea acidului oxalic ingerat şi a acidului fluorhidric se administrează imediat, per os, clorură de calciu sau gluconat de calciu, soluţie 10—20%, reprezentînd conţinutul a 20—30 de fiole. Este recomandabil ca antidotul să fie ingerat atît înainte, cît şi după spălătura gastrică. Sărurile solubile de calciu previn tetania hipocalcemică, indusă de fluorurile şi de oxalaţii deja absorbiţi.

*Sulfatul de magneziu* este antidotul sărurilor solubile de bariu şi de plumb, cu care formează sulfatul de bariu şi, respectiv de plumb, săruri insolubile şi complet netoxice. Sulfatul de magneziu se foloseşte în soluţie de 2% sau 5%, pentru spălătura gastrică. Sulfatul de magneziu se utilizează şi ca purgativ, după spălătura gastrică, indiferent de tipul intoxicaţiei, în doze de 30 g, dizolvate în 300 ml de apă potabilă.

*Acetatul de amoniu* este antidotul formaldehidei, cu care se combină formînd methenamina, compus relativ netoxic. Se foloseşte în concentraţie de 5 ml de acetat de amoniu : 500 ml de apă, în cantităţi adecvate, pentru efectuarea spălăturii gastrice.

*Sulfatul de cupru* este considerat ca antidot al fosforului. S-a folosit în trecut în intoxicaţia acută cu fosfor, în doză de 0,25—3,0 g în 300 ml de apă. Sulfatul de cupru formează compuşi insolubili cu fosforul, dar trebuie reţinut faptul că el însuşi este un toxic atît local (caustic), cît şi sistemic. De aceea noi nu folosim acest antidot.

*Clorura de sodiu* este antidotul nitratului de argint, cu care reacţionează formînd clorură de argint, insolubilă şi netoxică. În acest scop se foloseşte ca lichid de spălătură gastrică soluţia 0,8% (aproximativ o lingură de sare de bucătărie în 500 ml de apă). Clorura de sodiu se mai foloseşte ca antidot în intoxicaţia cu bromuri, dar nu pentru neutralizarea acestora în tubul digestiv, ci pentru creşterea ritmului de eliminare a bromurilor absorbite. Bromurile îndepărtează clorurile din plasmă, luîndu-le locul. Clorura de sodiu, administrată per os, se resoarbe rapid ; trecînd în umori şi ţesuturi, îndepărtează, la rîndul ei bromurile

Scanned with OKEN Scanner

şi creşte, în acelaşi timp, ritmul de eliminare a acestora prin urină. După golirea stomacului prin spălătură gastrică, se administrează la fiecare oră cîte 1 g de clorură de sodiu, dizolvată în apă, pînă la dispariţia fenomenelor de intoxicaţie acută cu bromuri de sodiu şi potasiu.

*Tinctura de iod* precipită o serie de toxice ca plumbul, mercurul, chinina, argintul şi stricnina. Este recomandată de către unii toxicologi în doză de 15 picături în 100 ml de apă. După administrarea tincturii de iod, toxicele precipitate trebuie îndepărtate prin spălătură gastrică cu apă potabilă.

*Brombenzenul* este antidot pentru seleniu. Se foloseşte în lichidul de spălătură gastrică, în doză totală de maximum 1 g.

*Laptele.* Prin conţinutul lui în proteine, laptele are proprietăţi antidotice, precipitînd sărurile de metale grele şi unii alcaloizi. Laptele, folosit pe scară largă ca antidot de către populaţia neavizată, este contraindicat în intoxicaţia cu substanţe liposolubile (solvenţi organici, distilaţi de petrol, tricloretilenă, unii compuşi organoclorati, fosfor etc.). Diluat cu apă în proporţie de 1 : 1, poate fi folosit ca lichid de spălătură gastrică. Laptele nediluat se administrează în doză de 250—300 ml, apoi se provoacă vărsături, pentru îndepărtarea toxicului din stomac, care altfel ar fi resorbit în intestin, prin eliberarea lui din complexul cu proteinele supuse degradării de către fermenţii proteolitici, în procesul digestiei. Laptele mai poate fi folosit ca emolient, în unele intoxicaţii cum sînt cele cu sulfat de cupru, ulei de croton, cloraţi şi acid tioglicolic. Noi nu folosim curent laptele ca antidot.

*Albuşul de ou.* Proteinele din albuşul de ou, ca şi cele din lapte, precipită îndeosebi sărurile de metale grele şi unii alcaloizi, formînd compuşi insolubili, neresorbabili. Doza de albuş de ou este eficace cînd este ingerată în cantităţi suficiente (de la cel puţin zece ouă). Ca şi în cazul laptelui, se recomandă ca doza de albuş de ou să fie evacuată prin vărsături, întrucît, rămas în tubul digestiv, precipitatul poate fi redizolvat, ca urmare a digestiei, iar toxicul absorbit în sînge.

*Amidonul* este antidotul iodului, pe care-l neutralizează. Soluţia de amidon 80 g : 1 000 ml de apă se foloseşte ca lichid de spălătură gastrică. Spălătura se continuă pînă în momentul cînd soluţia de amidon folosită îşi pierde culoarea albastră.

*Soluţia de săpun.* Săpunul reprezintă un antidot eficace pentru detergenţii cationici ingeraţi, cu care formează compuşi inactivi. Se administrează sub formă de soluţie diluată, 5—7 g în 200 ml de apă, după care se provoacă vărsături repetate.

***Antidotul universal*** se compune din două părţi cărbune activat, o parte acid tanic şi o parte oxid de magneziu. A fost folosit în tratamentul intoxicaţiilor cu metale grele, alcaloizi, heterozizi, baze tari, acizi tari şi săruri de arsenic. Studii recente au dovedit însă că antidotul universal este ineficace, deoarece constituenţii lui se inactivează reciproc (Matthew, 1971 ; Picchioni şi colab., 1966). Antidotul universal nu reprezintă deci, în realitate, un antidot (Henschler şi Kreutzer, 1966), aşa cum s-a crezut mult timp. Dimpotrivă, el însuşi poate constitui un toxic. Noi nu am folosit niciodată aşa-zisul „antidot universal". L-am menţionat totuşi în acest capitol,

Scanned with OKEN Scanner

pentru a atrage atenţia asupra inutilităţii şi chiar nocivităţii lui în intoxicaţiile acute.

**Agenţii chelanţi.** Agenţii chelanţi sau chelatori, cunoscuţi şi sub denumirea de complexoni sau agenţi sechestranţi, sînt substanţe care posedă proprietatea de a se lega chimic cu elemente care posedă sarcină electrică pozitivă, ca de exemplu $Ca^{++}$, $Pb^{++}$, $Cu^{++}$, $Fe^{++}$, $Fe^{+++}$, $As^{+++}$, cu care formează complecşi stabili, solubili şi netoxici. Acest mod de combinaţie chimică poartă numele de chelatare (Fall, 1970). Agenţii chelatori manifestă proprietatea de a se lega chimic cu elemente care poartă sarcină electrică pozitivă, datorită prezenţei în molecula lor de atomi lianţi ca azotul, oxigenul sau grupările sulfhidril (SH), capabili să cedeze electroni unor metale. Compuşii care se formează au structură ciclică : ionul metalic este legat specific, altfel decît ceilalţi atomi, devenind parte integrantă a acestui „inel" şi, în acelaşi timp, pierzîndu-şi reactivitatea şi deci, toxicitatea. Astfel, ionul metalic este chelatat, „complexat" sau „sechestrat", complecşii formaţi fiind inofensivi şi solubili, excretabili prin urină. Era chelatorilor artificiali a început în anul 1935, cînd cercetătorul german F. Munz a reuşit să sintetizeze EDTA (Ethylen-Diamin-Tetra-Acetic), care manifestă o deosebită afinitate pentru ionii de calciu. Prima aplicaţie a acestui agent chelator a fost în industria textilelor, pentru dedurizarea apei, folosite la tratamentul fibrelor. În 1940, în timpul celui de-al doilea război mondial, cercetătorii englezi Rudolph, Peters, Stoker şi colab. au reuşit să sintetizeze antidotul „Lewisitei", pe care l-au denumit „British Anti-Lewisit" sau BAL. Ca formulă chimică, substanţa este un dimercaprol (2-3,dimercapto-propanol), deci un dithiol. Ulterior au fost sintetizaţi şi alţi agenţi chelatori, printre care : Desferoxamina-B (Ethylene-diamine-diortho-hydroxy-phenyl-acetic-acide), pentru chelatarea fierului, DTPA (Diethylene-triamine-penta-acetic-acide) şi alţii, ca Penicillamin etc. Fiecare agent chelant are o afinitate specifică dată : EDTA, DTPA şi derivaţii lor, pentru plumb, fier şi radioizotopi (Beriliu**m**, Plutoniu**m**, Stronţium-90, Cesium-137) ; BAL, pentru arseniu, mercur, aur, cadmiu şi antimoniu ; Penicillamin, pentru cupru. Aplicarea chelatorilor în terapeutică se izbeşte de unele dificultăţi. În primul rînd, acţiunea lor este limitată de fenomenul de interferenţă şi inhibiţie competitivă : în organism există o mulţime de metale indispensabile vieţii celulare, precum şi o multitudine de agenţi chelatori naturali cum sînt enzimele şi compuşii cu grupări sulfhidril, cum sînt cisteina şi derivaţii. Astfel, apare fenomenul de competiţie între metale faţă de agentul chelator artificial şi invers, chelatorii naturali ai organismului pot intra în competiţie cu chelatorii-antidot folosiţi pentru elementele toxice, de care organismul trebuie debarasat. Ionul de calciu este cel mai competitiv dintre ionii metalici ai organismului. Deîndată ce un agent chelant pătrunde în organism, ionii de calciu se combină imediat cu acesta, de unde decurge necesitatea dozării calcemiei în timpul administrării agenţilor chelanţi. Inhibiţia competitivă *in vivo* diferă de cea *in vitro*. Astfel, *in vitro*, chelatarea mercurului de către EDTA este foarte activă, în timp ce *in vivo*, acest agent chelant este inactiv pen-



Scanned with OKEN Scanner

tru mercur. Acelaşi agent chelant este foarte activ contra zincului, *in vivo*, dar mai puţin activ asupra acestui metal, *in vitro*. Tratamentul cu agenţi chelanţi trebuie întrerupt după primele 2—4 zile, atît pentru evitarea unei mobilizări active a ionilor metalici, care pot determina reacţii adverse mergînd pînă la şoc anafilactic, cît şi pentru a permite organismului să redistribuie ionii metalici activi în regiunile accesibile dozelor ulterioare de chelatori (Albahary, 1969).

*Dimercaptopropanolul* (Sulfactin, Dicaptol, Demerol, BAL). Din punct de vedere chimic este 2-3,dimercaptopropanol (fig. 4—1). Este un lichid

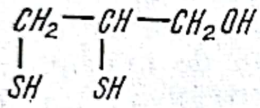

*Fig. 4—1* — Dimercaptopropanolul.

incolor, cu miros de mercaptan, solubil în lipide şi numai 6% în apă. Se foloseşte soluţia 10% în ulei de arahide, cu adaos de 10—20% benzoat de benzil, care-i măreşte solubilitatea. A fost preconizat iniţial ca antidot pentru arsenic şi compuşii lui. Reacţia dimercaptopropanolului cu un compus arsenical care a blocat o proteină activă se desfăşoară după cum se vede în figura 4—2 : ionul de arsenic este deplasat din combinaţia sa cu proteinele sau enzim-proteinele, ducînd la formarea de complecşi stabili, puţin toxici şi uşor de eliminat pe cale renală. Prin grupările SH libere pe care le conţine în molecula sa, dimercaptopropanolul, acţionînd competitiv, poate împiedica inactivarea enzimelor (care au în centrul lor activ gruparea SH) de către toxice. Dimercaptopropanolul este activ şi în intoxicaţiile cu mercur, aur, bismut, crom, stibiu, cobalt, zinc, cupru şi nichel. Majoritatea compuşilor metalelor enumerate sînt toxice celulare, ionii metalici combinîndu-se cu grupările SH libere din structura enzim-proteinelor, pe care le inactivează. Compusul ciclic care rezultă din combinarea antidotului cu ionii metalici este mult mai stabil decît monotiocompuşii pe care-i formează metalele cu grupările SH libere din molecula enzimelor. În plus, acest compus ciclic este uşor eliminabil din organism. Indicaţia majoră a dimercaptopropanolului este intoxicaţia cu arsenic şi compuşii lui, intoxicaţia cu mercur şi compuşii lui şi mai puţin intoxicaţiile cu alte metale. Nu este eficace în intoxicaţiile cu argint, telur, uraniu şi este contraindicat în cele cu cadmiu, plumb, fier, seleniu, vanadiu, ca şi în cazurile care evoluează cu leziuni hepatice şi renale grave. Dimercaptopropanolul nu este lipsit de toxicitate. Prin grupările sale sulfhidrice, manifestă o activitate reducătoare intensă asupra grupărilor —S—S—, inactivînd insulina şi citocromoxidaza. De asemenea, fixează unele elemente normale din organism, printre care cuprul, zincul, calciul şi magneziul cu care se elimină prin urină. Supradozajul

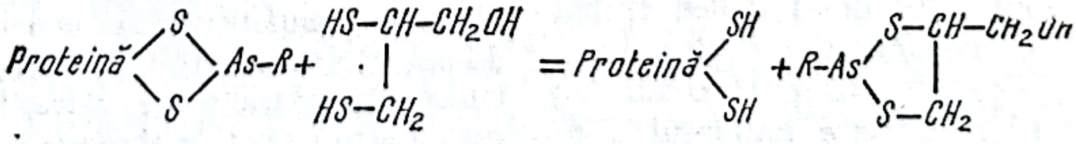

*Fig. 4—2* — Schema reacţiei dimercaptopropanolului cu arsenicul care a blocat o proteină.

Scanned with OKEN Scanner

poate determina : erupţii eritematoase ; mialgii ; greţuri şi vărsături ; hipotensiune arterială ; edem pulmonar ; salivaţie şi lăcrimare ; leziuni renale şi, în cazurile grave, convulsii tonico-clonice, comă şi colaps. De aceea, în aplicarea tratamentului de urgenţă cu dimercaptopropanol, posologia trebuie respectată cu stricteţe. După Arena (1975), posologia diferă în funcţie de severitatea intoxicaţiei. În intoxicaţiile severe, se administrează intramuscular : 3 mg/kg în prima zi, la fiecare 4 ore (6 injecţii) ; în a doua zi, se aplică aceeaşi doză ca în prima zi ; în a treia zi, 3 mg/kg la fiecare 6 ore (4 injecţii) ; începînd din a patra zi pînă în a treisprezecea zi (sau pînă la vindecare), 3 mg/kg la fiecare 12 ore (2 injecţii). În intoxicaţiile uşoare, se administrează intramuscular : în prima zi, 2,5 mg/kg la fiecare 4 ore (6 injecţii) ; în a doua zi se aplică aceeaşi doză ; în a treia zi, 2,5 mg/kg la fiecare 12 ore (2 injecţii) ; începînd din a patra zi pînă în a treisprezecea zi (sau pînă la vindecare), 2,5 mg/kg zilnic (o injecţie). Maximum de beneficiu terapeutic obţinem atunci cînd reuşim să administrăm antidotul în primele 4 ore.

*Calcitetracematul disodic* (Edetamin, EDTA, Chelaton, Mosatil) este sarea calcică-disodică a acidului etilendiaminotetraacetic ($CaNa_2EDTA$), a cărui structură este reprezentată în figura 4—3. Ionul de calciu din

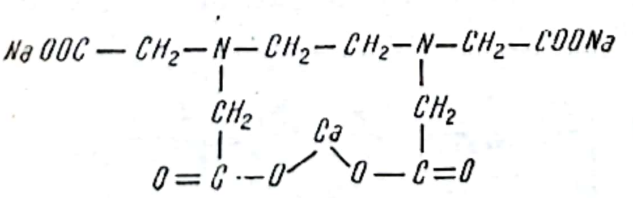

*Fig. 4—3* — Calcitetracematul disodic ($Na_2Ca$—EDTA).

acest antidot poate fi uşor substituit cu un alt metal, structura complecşilor formaţi fiind tridimensională. Astfel, în prezenţa plumbului, atomii de calciu din antidot sînt rapid înlocuiţi cu atomii de metal din toxic, care este, în felul acesta, solubilizat, detoxicat şi excretat prin urină. Antidotul este indicat în primul rînd în intoxicaţiile cu plumb şi compuşii acestuia şi în al doilea rînd, în intoxicaţiile cu nichel, crom, fier, cupru, mangan, cadmiu, cobalt şi alte metale (Friedel şi colab., 1967 ; Tobin, 1971 ; Abendroth, 1971 ; Lilis şi Fischbein, 1976). Unii autori (Anciughin, 1968 ; Suciu şi Marinca, 1968) au studiat efectele acestui antidot în intoxicaţia cronică cu mercur şi în intoxicaţiile acute cu vapori de mercur. S-a constatat că este însă puţin eficace în intoxicaţiile cu mercur. Calcitetracematul disodic (Edetamin) este condiţionat în soluţie 10% injectabilă intravenos, condiţionată în fiole de 10 ml. Se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, în doză de 25—50 mg/kg, în cure de 4—5 zile, alternînd cu perioade de pauză de 3—4 zile. Doza totală în 24 de ore este de 2—3 g (2—3 fiole). Un gram de substanţă se introduce într-un flacon de 250 ml soluţie izotonică de glucoză 5%, care se perfuzează în ritm de 30—40 picături/min. Perfuzia se repetă de 2—3 ori în 24 de ore, după necesităţi. Se poate administra şi pe cale orală, în doză de 2—3 g/zi pentru un adult. Dintre reacţiile adverse pe care le poate da, este de reţinut nefrotoxicitatea, care apare în urma mobilizării şi excreţiei renale crescute de toxic (cadmiu etc.).

*Tetracematul dicobaltic* (edetatul de cobalt, EDTA—$Co_2$, Kelocyanor) este sarea dicobaltică a acidului etilendiaminotetraacetic, a cărui struc-

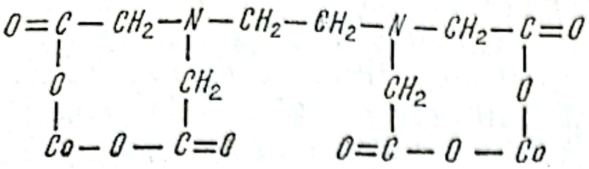

*Fig. 4—4* — Tetracematul dicobaltic ($Co_2$—EDTA).

tură este reprezentată în figura 4—4. Este eficace în intoxicaţia cu acid cianhidric şi derivaţii acestuia. Ionul cian (CN) formează cu unul dintre atomii de cobalt un complex stabil, iar la celălalt atom de cobalt se leagă radicalul cian, a cărui fixare este mai lentă. Compuşii formaţi nu sînt metabolizaţi, sînt netoxici şi se elimină prin urină. Kelocyanor se găseşte în fiole de 20 ml, conţinînd 300 mg substanţă activă. În cazurile grave de intoxicaţii acute cu acid cianhidric şi derivaţii acestuia, preparatul se injectează intravenos, rapid, în doză de o fiolă de 20 ml; apoi se administrează pe acelaşi ac 50 ml de ser glucozat 10—20%, o fiolă de vitamina $B_1$ a 100 mg, o fiolă de vitamina $B_2$ a 10 mg, două fiole de vitamina C a 500 mg şi o fiolă de vitamina PP a 2 ml, soluţie 5% (100 mg). În cazul în care tensiunea arterială scăzută nu se redresează rapid, se injectează după 5 min. de la prima injecţie încă o fiolă de Kelocyanor, urmată de 50—100 ml de ser fiziologic. Cînd tensiunea arterială rămîne prăbuşită, se recurge la o a treia fiolă. Concomitent se instituie măsurile de resuscitare cardiorespiratorie. Kelocyanor manifestă şi o oarecare toxicitate, în special cardiovasculară, determinînd puseuri de hipertensiune atunci cînd nu este aplicat în intoxicaţia cu acid cianhidric şi derivaţi, din eroare de diagnostic. Supradozajul de Kelocyanor poate determina: hipertensiune de scurtă durată, stare de rău general care se instalează brusc, senzaţie de sufocare, greaţă, edeme ale feţei şi alte fenomene nedorite.

*Desferioxamina* (Desferal) este un agent chelant folosit ca antidot în intoxicaţia cu fier şi în hemocromatoză. El conţine în structura sa trei grupări bidentate, hidroxamice (fig. 4—5). Are o deosebită afinitate pentru fier, formînd compusul ferioxamină, care se elimină prin rinichi. Nu acţionează asupra fierului din hemoglobină şi citocromi şi nici asupra oligoelementelor. Se prezintă în flacoane conţinînd 500 mg metasulfonat de desferioxamină B, sub formă de pulbere liofilizată. În intoxicaţia acută cu săruri de fier, se administrează atît peroral sau intragastric, pe sondă, cît şi parenteral, în perfuzie venoasă şi intramuscular. Doza orală este de 5—10 g, care se introduc pe sondă nazogastrică, după efectuarea spălăturii gastrice. Doza intramusculară sau intravenoasă, la adult, este de 1—2 g în primele 24 de ore şi apoi, cîte 500 mg intramuscular, de două ori

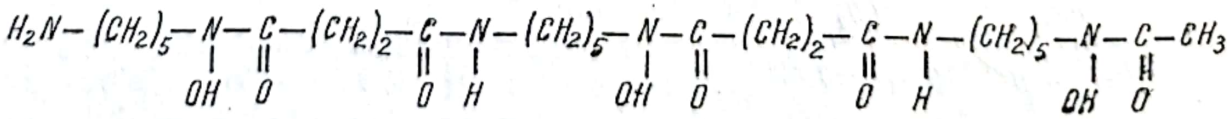

*Fig. 4—5* — Desferioxamina.

Scanned with OKEN Scanner

pe zi, alte cîteva zile. Dozele mari de desferioxamină pot provoca scăderi ale tensiunii arteriale, în special cînd sînt perfuzate intravenos.

*D-Penicilamina* (Cuprenil, Cuprimine) este, din punct de vedere chimic, beta,beta-dimetilcisteină sau acid alfa-amino-beta-mercaptoizovalerianic (fig. 4—6). Penicilamina este

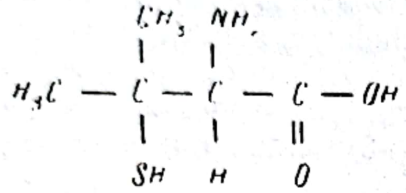

*Fig. 4—6* — D-Penicilamina.

un agent chelator pentru ionii de cupru, mercur, plumb, aur și alte metale grele. Este utilizat în clinică în special pentru eliminarea urinară a cuprului, în degenerescența hepatolenticulară. Este mai puțin activă decît Edetamina în intoxicația cu plumb și fier, dar este activă în intoxicațiile cu mercur. Se găsește în capsule conținînd 150 mg și în comprimate conținînd 250 mg clorhidrat de D-penicilamină. Doza este de 1—2 g pe zi, iar în cazurile severe de intoxicație cu cupru, mercur sau plumb, doza poate ajunge pînă la 4—5 g pe zi, administrată fracționat, la intervale de 3—4 ore. Slabul efect antipiridoxinic poate fi anulat prin administrarea a 25—50 mg piridoxină pe zi. Penicilamina dă o serie de reacții secundare, semnalate îndeosebi la bolnavii la care drogul a fost administrat în tratamentul poliartritei reumatoide. Hennemann și colab. (1975) au observat ca fenomene secundare: trombocitopenie alergică acută, sindrom nefrotic, necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) cu sfîrșit letal. Autorii recomandă evitarea administrării drogului la bolnavii sensibili la penicilină. Ayrolles și colab. (1978) au studiat efectele secundare ale D-penicilaminei la 50 de bolnavi cu poliartrită reumatoidă, care au primit ca doză de întreținere, timp de 10—20 de luni, cîte 500—750 mg pe zi. Au prezentat intoleranță 74% din bolnavi, efectele secundare constînd din manifestări cutanate (urticarie difuză, edem Quincke, dermatoză eczematiformă, puncte de capilaronecroză, erupție buloasă pemfigoidă), hematologice (leucopenie cu neutropenie), renale (nefropatie glomerulară cu proteinurie ajungînd pînă la 2,5—3 g/zi, fără hematurie, precum și insuficiență renală prin glomerulonefrită extramembranoasă), intoleranță digestivă ș.a. De asemenea, Halverson și colab. (1978) au constatat prezența reacțiilor adverse la 62% din lotul studiat și necesitatea întreruperii tratamentului la 36% din cei 56 de bolnavi cu poliartrită reumatoidă supuși tratamentului cu D-penicilamină. Au mai fost semnalate și alte reacții adverse ca: febră, stupoare, mialgii, nevrită optică reversibilă.

*Diethildithiocarbamatul* (Ditiocarb) este sarea de sodiu a acidului diethildithiocarbamic (fig. 4—7). Acest

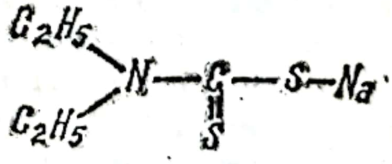

*Fig. 4—7* — Dietilditiocarbamatul.

Scanned with OKEN Scanner

agent chelant a fost folosit multă vreme ca reactiv în chimia analitică a cuprului, nichelului și a altor metale. Proprietățile lui farmacologice și terapeutice, ca antidot, au început să fie studiate de-abia în 1952, cînd Hald și colab. au observat că dithiocarbul este relativ netoxic la șoareci și șobolani, dacă este injectat parenteral, în doză de aproximativ 1 500 mg/kg. Studii ulterioare au arătat proprietățile antidotice ale acestui agent chelant în intoxicația cu clorură de cupru (Bizzi și colab., 1955), nichel-carbonil (Sunderman și Sunderman, 1958), sulfat de taliu (Stavinhola și colab., 1959), poloniu (Krichenkova și Safronov, 1964). De asemenea, s-a arătat că diethildithiocarbamatul de sodiu crește excreția cuprului prin fecale și duce la dispariția inelului cornean Kayser-Fleischer, în boala Wilson (Sunderman și colab., 1963) și excreția urinară de taliu, în talotoxicoză, atunci cînd este administrat pe cale orală, în doză de 30 mg/kg (Sunderman, 1967). Cercetări relativ recente, efectuate de Kamerbeek și colab. (1971), au demonstrat experimental că administrarea intravenoasă de dithiocarb provoacă redistribuirea taliului, sub formă chelatată, și creșterea concentrației lui în creier. Taliul chelatat este repede descompus, eliberînd ionii de taliu, care exercită acțiunea lor toxică. Autorii ajung la concluzia că diethildithiocarbamatul de sodiu este contraindicat, deoarece agravează fenomenele toxice cerebrale, putînd provoca moartea bolnavului. Dithiocarb se administrează sub formă de capsule gelatinoase de 500 mg, de 3—4 ori pe zi sau în perfuzie intravenoasă ; în doză de 25 mg/kg în formele grave, inclusă în 500 ml ser glucozat izotonic 5% sau ser fiziologic, care se perfuzează timp de 5 ore. Doza se repetă după 36 de ore și apoi la fiecare două zile, pînă la dispariția fenomenelor toxice.

*Dimercaptosuccinatul de sodiu* este sarea disodică a acidului 2,3-dimercaptosuccinic. Este recomandat în intoxicațiile cu clorură mercurică. Friedheim și colab. (1978) au constatat că acidul dimercaptosuccinic, agent chelator, solubil în apă și asemănător din punct de vedere al structurii cu dimercaptopropanolul (fig. 4—8), este mai eficace decît

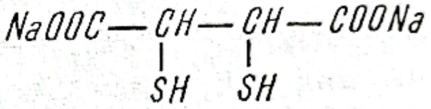

*Fig. 4—8* — Acidul 2,3-dimercaptosuccinic.

acesta din urmă în intoxicația cronică cu plumb. Autorii au administrat preparatul în doze de la 8,4 pînă la 12,7 mg/kg/zi, în prima zi de tratament, și pînă la 28,1—42,2 mg/kg/zi, în ultima zi de tratament. La lotul studiat, concentrația plumbului din sînge a scăzut semnificativ, iar excreția urinară de plumb a crescut și ea semnificativ. Preparatul a fost bine tolerat, administrarea lui neinfluențînd excreția urinară de zinc, calciu, magneziu sau fier, cu excepția cuprului, a cărui excreție a crescut semnificativ, dar fără importanță clinică. Se știe că EDTA—$Na_2Ca$ crește de opt ori excreția zincului din organism.

*Alți agenți chelanți.* Tiomalatul de sodiu s-a întrebuințat în intoxicația cu arsenic, dar eficacitatea lui este mult mai slabă decît aceea a dimercaprolului. În schimb, s-a dovedit eficace în intoxicația cu săruri de

Scanned with OKEN Scanner

mercur. Diaminociclohexantetraacetatul de sodiu și calciu (DCTA) s-a întrebuințat în intoxicația cu cadmiu, cu efecte mai puțin toxice decît cele ale edetaminei. Acidul aminoetiloxiciclohexanaminotetraacetic (ACATA), respectiv sarea de sodiu și de calciu a acestuia, este un bun agent chelator. Acidul dietilaminoxid de etilentetraacetic (BAETA) se folosește în chelatarea $Sr^{90}$. Acidul dietilentriaminopentaacetic, sub formă de sare trisodică și de calciu (DTPA—Ca), este foarte activ în intoxicațiile cu radioelemente (plutoniu, ytriu) și cu unele metale grele, ca plumb, fier și zinc. Acest antidot crește eliminarea manganului prin urină. Thiola, 2-mercaptopropionilglicina, este un agent chelant indicat în tratamentul intoxicației cu mercur; prezintă avantajul că intensifică eliminarea compușilor alchilmercurici. Mărește eliminarea urinară de Fe în hemosideroză.

**Reactivatorii acetilcolinesterazei.** În capitolul 3 am arătat că toxicele organofosforice intră în competiție cu acetilcolina pentru centrii activi ai acetilcolinesterazei. Ca urmare, compușii organofosforici blochează centrul activ al enzimei, formînd complexul acetilcolinesterază-organofosforic. Ca o consecință a acestei blocări, acetilcolina nu se mai poate fixa pe centrii activi ai acetilcolinesterazei și astfel nu mai poate fi hidrolizată, ci se acumulează în organism, deoarece, în mod natural, reactivarea enzimei inhibate are loc foarte lent, în zile sau săptămîni (fig. 4—9). Procesul de reactivare poate fi accelerat printr-o serie de compuși, ca acidul hidroxamic și derivații de oxime. Acești agenți pot reacționa cu compușii organofosforici liberi sau legați de enzimă, eliberînd

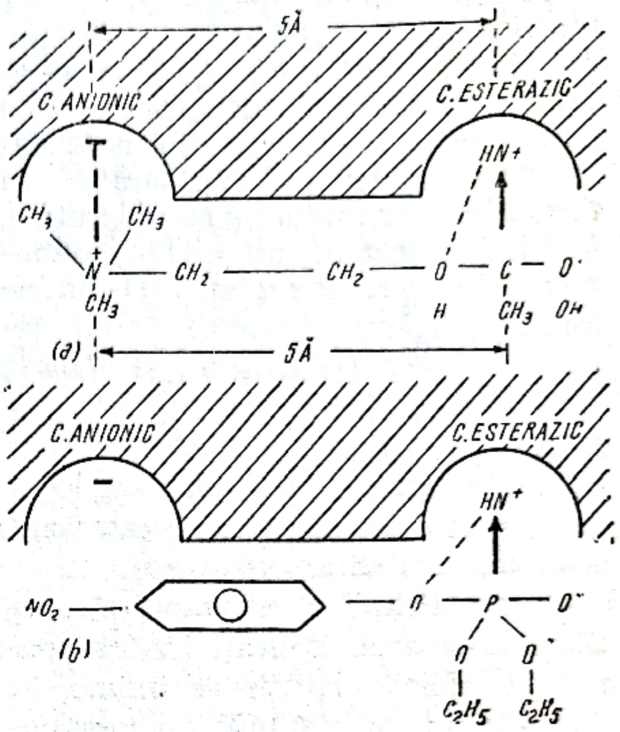


*Fig. 4—9* — Interacțiunea colinesterază-acetilcolină și inhibarea colinesterazei de către paration.

enzima. Activitatea lor crește în cazul cînd conțin un atom de amoniu cuaternar, acesta favorizînd afinitatea pentru centrul anionic al enzimei, deci orientarea lor pe enzima fosforilată (fig. 4—10). Dacă tratamentul intoxicației este prompt, legătura covalentă ce s-a stabilit între atomul de P al toxicului și atomul de N al histidinei din enzimă poate

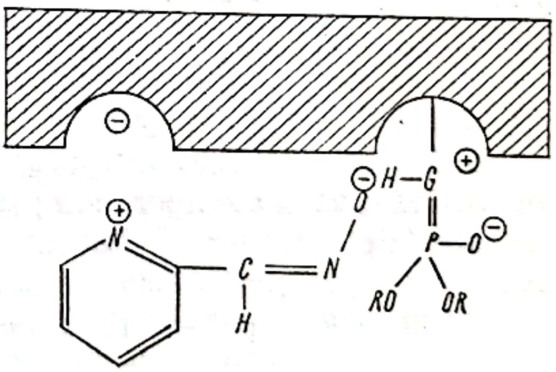


*Fig. 4—10* — Reprezentarea schematică a interacțiunii unui reactivator de acetilcolinesterază (2-PAM), (după Kartzwar 1976).

fi scindată, iar gruparea anionică a hidroxamatului legîndu-se de restul fosforic al inhibitorului, reactivează astfel enzima. Dacă tratamentul este tardiv, enzima este transformată din forma reactivabilă („tînără"), în forma ireactivabilă („îmbătrînită"), iar hidroxamatul nu o mai eliberează din complexul enzimă-inhibitor, acetilcolinesteraza rămînînd definitiv blocată (Dérache şi Lowy, 1974). Procesul de „îmbătrînire" constă în dealchilarea radicalului fosforil şi stabilizarea consecutivă a legăturii dintre P şi centrul esterazic, unul din centrii activi ai acetilcolinesterazei. Primii reactivatori ai acetilcolinesterazei, aplicaţi în terapeutică, au fost derivaţii de oxime, ca diacetilmonoxima (DAM) şi mononitrozoacetona (MINA). Dar cele mai active s-au dovedit aldoximele, descoperite de Wilson în anul 1955. Actualmente, în practică se folosesc două aldoxime, şi anume : pralidoxima şi obidoxima, deosebit de active în intoxicaţia cu organofosforice.

*Pralidoxima* (PAM-2, Contrathion) este, ca structură chimică, piridinaldoxim-metiodură (fig. 4—11). Se prezintă sub formă de pulbere, în flacoane cu 200 mg substanţă activă, care se dizolvă extemporaneu ; se injectează fie intravenos, fie intramuscular, după caz. Doza iniţială este de 200—400 mg (1—2 flacoane),

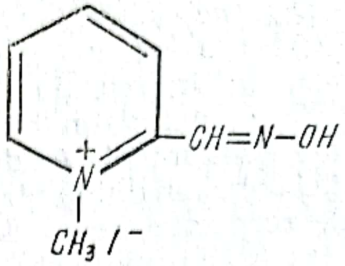


*Fig. 4—11* — Pralidoxima.

iar doza totală este de 0,8— 1 g (4—5 flacoane) pe zi.

*Obidoxima* (Toxogonin, Pirangyt, LüH-6) este, din punct de vedere chimic, un derivat biscuaternar (fig. 4—12). Obidoxima este un reactivator care prezintă în plus avantajul că străbate bariera hematoencefalică. Se găseşte în fiole de 1 ml, conţinînd 250 mg substanţă activă. Preparatul se administrează intravenos, începînd cu o doză de 250 mg (una fiolă) ; dacă tulburările se menţin, doza se repetă fie imediat, fie după 1—2 ore, fără să se depăşească 1,25—1,50 g (6 fiole) în 24 de ore. Pralidoxima în asociere cu obidoxima acţionează sinergic. Cu aceşti reactivatori tratamentul este mai eficace în intoxicaţiile cu derivaţii dietil şi mai puţin eficace în cele cu derivaţii dimetilaţi ai esterilor organofosforici. Administrarea reactivatorilor acetilcolinesterazei se face după o prealabilă atropinizare a bolnavului, în doze strict individualizate.

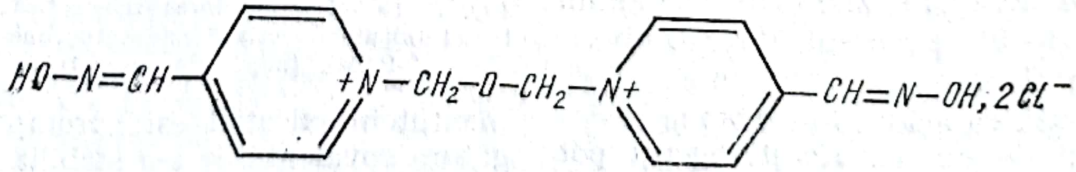


*Fig. 4—12* — Obidoxima.

Scanned with OKEN Scanner

**Antidoturile fiziologice.** Dintre antidoturile fiziologice, cele mai importante pentru practica toxicologică sînt atropina, fizostigmina şi nalorfina, folosite în intoxicaţiile acute.

*Atropina.* În intoxicaţia cu inhibitori ai colinesterazelor şi îndeosebi in cea cu compuşi organofosforici, acetilcolina care se acumulează în exces se fixează pe receptorii colinergici, atît pe cei muscarinici, cit şi pe cei nicotinici, situaţi pe membrana postsinaptică, determinînd tulburările clinice caracteristice acestei intoxicaţii. Receptorii muscarinici se caracterizează prin afinitatea lor pentru muscarină, sînt blocaţi de atropină şi sînt răspîndiţi cu precădere în sinapsele neuroefectoare şi centrale. Excitarea lor de către excesul de acetilcolină produce efecte asemănătoare celor care apar după administrarea de muscarină (alcaloid extras din ciuperca *Amanita muscaria,* avînd o conformaţie care seamănă cu structura acetilcolinei). Aceste efecte sînt : mioza ; hipotensiunea arterială ; bradicardia şi tulburările de conducere ; spasmul musculaturii netede a tractului gastrointestinal, bronhiilor, ureterelor, vezicii urinare, uterului şi trompelor uterine ; stimularea secreţiilor exocrine (sudorală, salivară, lacrimală, gastrică, intestinală) ; tulburări nervoase. Receptorii nicotinici se caracterizează prin afinitatea lor pentru nicotină, sînt blocaţi de hexametoniu, respectiv de D-tubocurarină, şi se găsesc predominant la nivelul sinapsei ganglionare şi al joncţiunii neuromusculare. Exitarea lor de către excesul de acetilcolină imită efectele obţinute prin administrarea nicotinei (alcaloid extras din frunzele de *Nicotina tabacum* sau *Nicotina rustica)* : hipertensiune arterială ; tahicardie ; contracţii ale musculaturii striate sau fasciculaţii musculare. Cantităţile mari de acetilcolină produc, ca efecte nicotinice, creşterea temperaturii cutanate, stimularea secreţiilor exocrine, senzaţia de constricţie toracică, dispnee şi tuse, datorită bronhospasmului, greţuri şi vărsături. Acţiunile nicotinice ale acetilcolinei nu sînt blocate de atropină. Atropina este însă un excelent antidot farmacodinamic al compuşilor organofosforici, deoarece ea antagonizează toate acţiunile muscarinice ale acetilcolinei. De aceea, în intoxicaţia acută cu compuşi organofosforici, administrarea imediată de atropină, intravenos, reprezintă primul gest terapeutic şi cel mai important, care trebuie executat indiferent unde se află bolnavul : domiciliu, locul accidentului, camera de gardă a unei unităţi sanitare etc. Doza iniţială este de 1—4 mg (1—4 fiole), injectată intravenos şi apoi la fiecare 10—15 min. cîte 1—5 mg (1—5 fiole), în funcţie de intensitatea tulburărilor clinice induse de toxic şi de apariţia fenomenelor atropinice (uscăciunea gurii, midriaza, creşterea frecvenţei ventriculare peste 100/min.). Atropinizarea se continuă mai multe ore, dozajul ajustîndu-se în raport cu reapariţia fenomenelor de intoxicaţie şi îndeosebi hipersalivaţia, hipersudoraţia, mioza şi fasciculaţiile musculaturii faciale. Toleranţa la atropină fiind foarte mare, în intoxicaţia cu substanţe organofosforice, pericolul supradozării atropinice trebuie neglijat, ţinîndu-se seama însă de pericolul subdozării. Personal, am administrat în mai multe cazuri doze de pînă la 20 mg (20 fiole de atropină), la primirea bolnavilor în camera de gardă, în intervale de numai 30—60 min. În alte cazuri, am

Scanned with OKEN Scanner

administrat pînă la 70 de fiole de atropină în 24 de ore. Dacă atropina nu este administrată în doze suficiente, bolnavul se află continuu în iminenţă de edem pulmonar acut, tulburări de conducere ale inimii, insuficienţă respiratorie acută şi stop cardiac.

*Fizostigmina* (Ezerina) este antidotul fiziologic al unui număr important de substanţe care au acţiune anticolinergică sau colinolitică (Rumack, 1973) (tabelul 4—2). Substanţele cu acţiune anticolinergică antagonizează acetilcolina în mod competitiv, la nivelul neuroreceptorilor, contracarînd acţiunea fiziologică a acesteia asupra miocardului, glandelor exocrine, muşchilor netezi şi altor structuri (Goodman şi Gilman, 1970). Efectele toxice produse de substanţele anticolinergice sau colinolitice sînt centrale şi periferice. Efectele toxice centrale se manifestă prin : anxietate, delir, dezorientare, halucinaţii, hipereactivitate şi — în cazurile foarte grave — convulsii, comă, paralizie medulară şi moarte. Efectele toxice periferice se manifestă prin tahicardie, hiperpirexie, midriază, vasodilataţie, retenţie urinară, diminuarea motilităţii gastrointestinale, scăderea secreţiei glandulare exocrine (sudorală, salivară, faringiană, nazală, bronşică). Unele droguri, ca imipramina şi alţi compuşi triciclici înrudiţi, produc efecte toxice asupra miocardului, care pot fi de asemenea contracarate de fizostigmină (Slovis, 1971). Manifestările clinice amintite, provocate de substanţele anticolinergice, pot fi contracarate prin administrarea de anticolinesterazice (inhibitori ai colinesterazelor), care cresc nivelul acetilcolinei, produse în mod natural de către organism. Unul din drogurile anticolinesterazice este fizostigmina, alcaloid extras din seminţele de *Phisostigma venenosum*, care, din punct de vedere al structurii chimice, este o amină terţiară. Prin capacitatea ei de a pătrunde în sistemul nervos central, fizostigmina antagonizează atît acţiunea centrală, cît şi cea periferică a drogurilor anticolinergice (Duvoisin, 1968 ; Gowy, 1972). Neostigmina (Prostigmin, Miostin) şi piridostigmina (Mestinon, Timespan) sînt de asemenea droguri anticolinesterazice, iar ca structură, amine

*Tabelul 4—2*

**Substanţe medicamentoase şi nemedicamentoase cu acţiune anticolinergică**

| Nr. crt. | Medicamente | Plante |
|---|---|---|
| 1 | Amitriptilina | *Amanita muscaria* (conţine muscarină în cantităţi foarte mici, efectele toxice majore fiind provocate de substanţele anticolinergice) |
| 2 | Anizotropina | |
| 3 | Atropina | |
| 4 | Beladonna | |
| 5 | Benactizina | *Atropa belladonna* |
| 6 | Ciclopentolat | *Datura stramonium* |
| 7 | Clorfeniramina | *Hyoscymus niger* |
| 8 | Desipramina | *Lanata camara* |
| 9 | Difenhidramina | *Solanum corolinensis* |
| 10 | Dexepin | *Solanum dulcamara* |
| 11 | Hioscina | *Solanum nigrum* |
| 12 | Homatropina | *Solanum pseudocapsicum* |
| 13 | Hyoscyamus | *Solanum tuberosum* |
| 14 | Impiramina | |
| 15 | Isopropamida | |
| 16 | Mepenzolat | |
| 17 | Metapirilena | |
| 18 | Methanthelina | |
| 19 | Nortriptilina | |
| 20 | Pipenzolat | |
| 21 | Propanthelina | |
| 22 | Protriptilina | |
| 23 | Scopolamina | |
| 24 | Stramonium | |
| 25 | Ticiclomina | |

Scanned with OKEN Scanner

cuaternare, capabile să acţioneze numai în afara sistemului nervos central, datorită particularităţilor legate de solubilitatea şi ionizarea lor. Fizostigmina se foloseşte sub formă de săruri solubile, ca sulfatul şi silicatul. Spre deosebire de compuşii organofosforici, care sînt inhibitori ireversibili, fizostigmina este un inhibitor reversibil : în urma interacţiunii cu colinesteraza, fizostigmina se hidrolizează şi se elimină modificată prin urină. Durata ei de acţiune este de 2—4 ore. Salicilatul de fizostigmină se prezintă în flacoane, conţinînd soluţie de 1 mg/ml, pentru uz parenteral. Doza iniţială, de 2 mg, se injectează intravenos lent şi se repetă administrarea după 20 min., dacă fenomenele de intoxicaţie nu s-au remis. În cazurile de intoxicaţie gravă cu anticolinergice, se repetă încă o doză de 1—4 mg, care se administrează lent intravenos. Contraindicaţiile majore ale fizostigminei sînt : astmul bronşic, cardiopatia ischemică şi obstrucţiile mecanice ale tractului gastrointestinal şi urogenital. Fenomenele de supradozaj cu fizostigmină pot fi îndepărtate prin administrarea de atropină, în doze variabile de la caz la caz, în funcţie de gravitate.

*Nalorfina, Levalorphanul şi Naloxanul* sînt antagonişti ai analgezicelor narcotice, contracarînd efectele majore ale morfinei şi ale altor analgezice narcotice (codeină, dionină, heroină, meperidină, metadonă). Nalorfina (Nalorphine) antagonizează competitiv acţiunile respiratorii şi circulatorii ale morfinei şi ale altor analgezice narcotice, avînd afinitate mai mare pentru aceiaşi receptori şi crescînd sensibilitatea centrului respirator faţă de bioxidul de carbon. Nalorfina nu antagonizează efectul de deprimare a respiraţiei produs de barbiturice, narcotice şi alcool (Cuparencu şi colab., 1976). Substanţa traversează placenta, deci poate fi administrată parturientelor care au primit morfină, în scopul prevenirii asfixiei nou-născutului. Preparatul Nalorphine se găseşte în fiole de 1 ml, conţinînd 5 mg de substanţă activă. S-a constatat că 1 mg de Nalorfină antagonizează efectul a 3—4 mg de morfină. Se administrează intravenos, în doză de 5—10 mg (1—2 fiole), la intervale de 10—15 min., eventual la 2—3 ore, pînă la doza totală de 40 mg (8 fiole) în 24 de ore. Această doză limită este relativă, deoarece ea este în funcţie de gravitatea intoxicaţiei. Wright şi Syme (1969) citează un caz de intoxicaţie acută cu opiacee, la care s-au administrat 105 mg de nalorfină, în interval de o oră. Nalorfina este indicată numai în intoxicaţia acută cu morfină, deoarece în alte intoxicaţii prin substanţe deprimante ale sistemului nervos poate determina deprimarea, hipotensiune arterială şi tulburări psihice. Levalorphanul (Lorfan) este un antagonist al analgezicelor narcotice mai activ decît nalorfina. Astfel, după injectarea intravenoasă a primei doze, acţiunea sa începe după un minut şi durează 2—5 ore. Dozele variază după tipul analgezicului narcotic şi gravitatea intoxicaţiei, de la 0,5—1 mg, administrate intramuscular sau intravenos. S-a constatat că 0,3 mg de Levalorfan antagonizează efectele a 15 mg de morfină, iar 1 mg, efectele a 100 mg petidină (Mialgin). Naloxanul (Narcan) se administrează intravenos, intramuscular sau subcutanat, în doză de 0,01 mg/kg (Arena, 1975). Pentazocina (Fortral), substanţă de sinteză, deşi face parte din succedaneele morfinei, respectiv din grupa derivaţilor benzomorfanului,

Scanned with OKEN Scanner

nu este antagonizată de nalorfină și levalorfan, ci de metifenidat (Ritalin). În schimb, pentazocina poate antagoniza efectele analgezice, cardiovasculare și comportamentale ale morfinei și petidinei.

**Vitaminele.** Cîteva vitamine, și anume fitomenadiona, hidroxicobalamina, acidul ascorbic, piridoxina și sistemul acid folic-acid folinic, sînt folosite ca antidoturi în unele intoxicații.

*Fitomenadiona* (vitamina $K_1$) este antidotul specific al derivaților de cumarină și indandionă. După cum se știe, vitamina K intervine în biosinteza complexului protrombinic, respectiv a factorilor II, VII, IX și X ai coagulării, biosinteză care are loc la nivelul celulei hepatice. Derivații cumarinici și indandionici (Tromexan, Trombostop, Coumadin sau Warfarină, Fenindiona, Indaliton, Dipaxin) acționează ca antimetaboliți ai vitaminei K, printr-un mecanism competitiv cu aceasta, pentru o enzimă care intervine în sinteza complexului protrombinic și în care vitamina K are rol de coenzimă. După administrarea unui derivat cumarinic sau indandionic, ca urmare a blocării biosintezei complexului protrombinic, se produce o scădere a protrombinemiei, cu o latență care variază de la un produs la altul, între 24—72 de ore, perioadă de latență corespunzătoare utilizării rezervelor de protrombină din plasmă. Exteriorizarea clinică a supradozajului sau intoxicației cu anticoagulante orale constă în apariția de hemoragii. Combaterea acestora se face prin administrarea de fitomenadionă (vitamina $K_1$ sintetică), care acționează prin rolul ei de cofactor, crescînd biosinteza complexului protrombinic. Fitomenadiona se livrează în fiole de cîte 1 ml, conținînd 10 mg de substanță activă. Se administrează intravenos lent, în doze de 50—100 mg (5—10 fiole în primele 24 de ore și numai rareori mai mult).

*Hidroxicobalamina* (vitamina $B_{12a}$) este recomandată de către unii autori ca antidot în intoxicația acută cu cianuri (Lutier și colab., 1971). Hidroxicobalamina are o mare afinitate pentru gruparea cian (CN), pe care o dizlocă din combinația ei cu fierul din structura citocromoxidazei. Gruparea hidroxil (OH), fixată pe atomul de cobalt din structura hidroxicobalaminei, este înlocuită cu gruparea cian, provenită din structura chimică a toxicului : rezultă cianocobalamina, care, după cum se știe, este vitamina $B_{12}$ propriu-zisă, complet atoxică. Proprietățile antidotice ale hidroxicobalaminei au fost puse în evidență, experimental, pentru prima oară, în 1952 de către Mushett și confirmate, tot experimental, de Delga, în 1961. Introducerea hidroxicobalaminei în clinica umană este de dată relativ recentă, deoarece numai în ultima vreme s-au putut realiza preparate în doze mari. Substanța se conservă sub formă de pudră, în flacoane conținînd 4 g, care se dizolvă în momentul întrebuințării în 500 ml de soluție hiposulfit de sodiu 10%. Doza de hidroxicobalamină, folosită ca antidot în intoxicația cu cianură, este de 50 mg/kg (după unii autori, chiar mai mult). La cele cîteva cazuri comunicate pînă în prezent în literatura de specialitate, doza folosită nu a depășit 4 g. Hidroxicobalamina are acțiune sinergică antitoxică cu hiposulfitul de sodiu. Eficacitatea ei este mai redusă decît a tetracematului dicobaltic (Kelocyanor). Se administrează în perfuzie intravenoasă.

Scanned with OKEN Scanner

*Acidul ascorbic* (vitamina C). Prin acţiunea lui oxidoreductoare, acidul ascorbic este folosit ca antidot în intoxicaţia cu substanţe methemoglobinizante. Se administrează intravenos, în doze de 1—3 g pe zi, pînă la dispariţia fenomenelor toxice.

*Piridoxina* (vitamina $B_6$) este considerată ca antidot fiziologic în intoxicaţia cu izoniazidă, în care concentraţia piridoxinei în sînge scade. Acţiunea ei nu este specifică, deoarece activitatea hidrazidei izonicotinice este antagonizată şi de altă substanţă, ca piridoxalul, acidul piruvic, acidul alfa-cetoglutaric şi alţi cetoacizi, hemina etc. (Cionga şi Avram, 1978). Se administrează intravenos, în doză iniţială de 500 mg (2 fiole a 250 mg) şi apoi în doze fracţionate, de 250 mg, la intervale de 8 ore, timp de 2—3 zile sau mai multe.

*Acidul folic şi acidul folinic.* Acidul folic sau acidul pteroilglutamic, introdus în organism odată cu alimentele, are rol de vitamină sau de biostimulator, îndeosebi pentru hematopoieză. Acidul folic devine activ numai după transformarea lui în acid folinic sau tetrahidropteroilglutamic. Acidul folic se reduce cu ajutorul reductazelor specifice mai întîi în acid dihidrofolic şi, apoi, în acid tetrahidrofolic. Acesta din urmă este apoi formilat şi convertit în acid folinic, identic cu factorul citrovorum. Acidul folinic asigură formilarea diferitelor reacţii biochimice, formilare care intervine în special în biosinteza bazelor purinice şi pirimidinice. Antimetaboliţii acidului folic, îndeosebi metotrexatul şi aminopterina, inhibă formarea acidului folinic şi, implicit, formarea bazelor purinice şi pirimidinice, deci a acizilor nucleici. Procesul antimetabolic constă în inhibarea reductazei acidului dihidrofolic. Acidul folic se prezintă sub formă de drajeuri de 5 mg şi se administrează în doză de 30 mg pe zi (6 drajeuri) în cazurile în care tratamentul citostatic este urmat de fenomene toxice, provocate de substanţele antifolice. Acidul folic (factorul citrovorum) se livrează în fiole de 1 ml din soluţia 0,25% (o fiolă conţine 2,5 mg). Se administrează în doze de 2,5—5 mg pe zi (1—2 fiole), în injecţii intramusculare (Fréjaville şi Bourdon, 1975). Tot în intoxicaţiile cu droguri antifolice se foloseşte şi acidul formiltetrahidropteroilglutamic (Leucovorin), care este un antagonist al antagoniştilor acidului folic. Se administrează intramuscular în cazurile de supradozare sau intoxicaţie cu metotrexat şi aminopterină în doze de 6—15 mg (2—5 fiole)/24 de ore, pînă la atenuarea tulburărilor.

**Alte antidoturi.** O serie de substanţe nu reacţionează direct cu toxicele şi nici nu antagonizează acţiunea lor farmacodinamică. Ele acţionează prin mecanisme indirecte foarte diferite.

*Nitritul de sodiu* este antidotul cianurilor şi al acidului cianhidric. Injectat intravenos în doză de 10 ml din soluţia 3%, nitritul de sodiu produce methemoglobină, substanţă cu mare afinitate pentru gruparea cian (CN). Mai departe, methemoglobina formată acţionează competitiv cu citocromoxidaza pentru gruparea cian, pe care o fixează sub formă de cianhemoglobină, protejînd astfel celulele de acţiunea toxică a acestei grupări. Nitritul de sodiu se comportă astfel *in vivo*, ca un reactivator al citocromoxidazei, proprietate pe care o manifestă şi hiposulfitul de sodiu. Cianhemoglobina este progresiv transformată, prin mecanisme biolo-

Scanned with OKEN Scanner

gice normale de detoxicare, în hemoglobină normală și tiocianat, un compus complet netoxic.

*Hiposulfitul de sodiu* (tiosulfatul de sodiu) este, de asemenea, un antidot pentru cianuri și acidul cianhidric. Hiposulfitul de sodiu transformă acidul cianhidric și cianurile în sulfocianuri, compuși care sînt de 200 de ori mai puțin toxici. Administrat împreună cu nitritul de sodiu, tiosulfatul de sodiu accelerează transformarea cianhemoglobinei în hemoglobină normală și tiocianat. Antidotul se găsește în fiole de 10 ml, soluție 10% și soluție 20%. Se administrează intravenos lent, în doză de 20 ml din soluția 20%, din 30 în 30 min., pînă la doza totală de 100 ml. Hiposulfitul de sodiu se mai folosește ca antidot pentru bromații de sodiu și potasiu, pe care-i inactivează prin transformarea lor în compuși netoxici. Se administrează în injecții sau în perfuzii intravenoase, în doze de 1—5 g (1—5 fiole din soluția 10%), în raport cu gravitatea intoxicației.

*Tionina* (Helthion, Katalysin) este antidotul substanțelor methemoglobinizante. Acționează prin mecanisme oxidoreductoare, transformînd methemoglobina în hemoglobină normală. Se găsește în fiole de 10 ml, conținînd 20 mg de substanță activă. Se administrează în doze de 20—40 mg (1—2 fiole), intravenos lent sau intramuscular, doze repetabile de 2—3 ori în 24 de ore.

*Albastrul de metilen* este, ca și tionina, antidotul substanțelor methemoglobinizante. Mecanismul de acțiune al albastrului de metilen constă în reducerea fierului feric ($Fe^{+++}$) din molecula de methemoglobină, în fier feros ($Fe^{++}$), formă sub care se găsește în molecula de hemoglobină normală. Albastrul de metilen mai acționează și printr-un alt mecanism: el formează, cu forma redusă a cofermentului nicotinamidadenindinucleotid (NAD), o cantitate mare de methemoglobină, după care începe să funcționeze în sens invers, și anume să regenereze oxihemoglobina. Se folosește soluția sterilă 1%, care se administrează intravenos. Se începe cu 1 mg/kg, injectat intravenos lent. Dacă fenomenele clinice nu dispar și dacă cianoza nu se reduce, se repetă după o oră o doză de 2 mg/kg. Dacă nici această doză nu este suficientă, repetăm administrarea pînă la doza totală de 70 mg/kg.

*Serul fiziologic.* Clorura de sodiu este considerată ca antidot pentru bromura de sodiu și alte bromuri, datorită proprietăților de substituție pe care acesta le are față de bromuri. Se administrează în perfuzie intravenoasă, în doză de 1 000 ml la fiecare 4 ore, pînă la doza totală de 4 000 ml în 24 de ore.

*Alcoolul etilic* este antidotul metanolului și etilenglicolului (Wacker, 1965; Cotrău, 1970; Arena, 1975; Weger, 1977). Biotransformarea etanolului și etilenglicolului se realizează în organism cu participarea alcooldehidrogenazei hepatice, în prezența coenzimei NAD. Alcoolul metilic, care se metabolizează cu o viteză de 5 ori mai mare decît alcoolul etilic, are ca produși intermediari acidul formic și formaldehida, compuși incomparabil mai toxici decît metanolul însuși și decît metaboliții alcoolului etilic. Din biotransformarea etilenglicolului se formează, în proporție de cel puțin 30%, acid oxalic, metabolitul răspunzător de principalele acțiuni toxice ale etilenglicolului. Alcoolul eti-

Scanned with OKEN Scanner

lic acţionează competitiv cu alcoolul metilic, pentru alcooldehidrogenază, împiedicînd astfel biotransformarea alcoolului metilic în metaboliţii toxici amintiţi şi condiţionînd astfel eliminarea lui din organism. Prin acelaşi mecanism competitiv, alcoolul etilic împiedică biotransformarea etilenglicolului în acid oxalic şi oxalaţi, metaboliţi extrem de toxici, responsabili de acidoza şi leziunile celulare care se produc în intoxicaţia acută cu etilenglicol. Ca antidot, alcoolul etilic se administrează atît pe cale orală, cît şi intravenoasă. Pe cale orală, se administrează în doză de 85—115 ml din soluţia 45% (sau whisky), la fiecare 4 ore, timp de 1—3 zile (Arena, 1975) sau, după alţi autori, în doză de 0,75 ml/kg alcool pur la fiecare 6 ore, timp de cîteva zile (Mogoş, 1978). Administrarea intravenoasă se face prin perfuzie continuă de alcool etilic 5%, în soluţie bicarbonatată izotonică 14 : 1 000 sau în ser fiziologic, cu un debit de 110—160 ml pe oră, pînă la doza totală de 2—3 litri soluţie etanol 5%, ceea ce corespunde cu 100—150 ml etanol pur (Wacker şi colab., 1965). Administrarea continuă de alcool etilic are avantajul că acesta saturează în permanenţă alcooldehidrogenaza, pe care o sustrage din reacţiile de degradare ale metanolului şi etilenglicolului. Deşi cantitatea de alcool etilic, administrată ca antidot, nu este toxică, în unele cazuri ea poate provoca hipoglicemie, care poate fi corectată prin perfuzii de soluţie glucozată 5% sau 10%.

*Sulfatul de protamină* (Protaminsulfat) este antidotul heparinei ; el acţionează prin neutralizarea sarcinilor electronegative ale acesteia. Este condiţionat în fiole conţinînd 50 mg sau 250 mg. Se administrează în perfuzie intravenoasă, în soluţie 1% în ser glucozat izotonic, în doze echivalente cu cele de heparină, miligram la miligram.

*Dehydrobenzperidol* (Droperidol). După Gary şi Saisi (1978), droperidolul antagonizează efectele stimulante centrale ale amfetaminei şi metamfetaminei, bolnavii devenind indiferenţi la stimulii externi, liniştiţi şi cooperanţi. Drogul se comportă ca un antagonist fiziologic. Administrarea de Droperidol s-a dovedit eficace în tratamentul intoxicaţiei cu metamfetamină. În doze echipotente, droperidolul este de 30 de ori mai puţin toxic decît haloperidolul, recomandat de unii autori (Davis şi colab., 1974) şi de 300 de ori decît clorpromazina, de asemenea recomandată în tratamentul intoxicaţiei cu amfetamină (Espelin şi Done, 1968). Droperidolul se administrează intravenos lent, în doze de 0,1 mg/kg. El trebuie mînuit numai de medicul experimentat, deoarece poate produce hipotensiune arterială acută şi deprimarea respiraţiei. Se găseşte în fiole de 10 ml a 2,5 mg/ml.

*Lactatul de calciu* se foloseşte ca antidot în intoxicaţiile cu substanţe care deprimă funcţia de conducere a ţesutului excitoconductor al inimii, ca imipramina, chinidina, ajmalina, nivachina, salicilaţii şi aminele cardiotrope. Se administrează în perfuzie intravenoasă, în doză de 250 ml din soluţia 11,2%, timp de 30—60 min., după care se repetă, în funcţie de datele pe care ni le furnizează electrocardiograma repetată.

*Oxigenul hiperbar*. Folosit sub presiunea de 2 atmosfere, oxigenul s-a dovedit a fi deosebit de eficace în intoxicaţia acută cu oxid de carbon (Smith şi Sharp, 1960 ; Smith şi colab., 1962 ; Norman şi colab., 1970 ; Sitcai şi colab., 1975). Admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea oxigenului în concentraţii mari (100%) şi sub presiune crescută, în barocameră, transformă plasma într-un cărăuş de oxigen, capabil să înlăture hipoxia tisulară creată de suprimarea funcţiei transportoare de oxigen a hemoglobinei de către toxic. Administrarea oxigenului sub presiunea de 3 atmosfere, în barocameră, timp de 40—60 min., este urmată de două efecte terapeutice esenţiale : creşterea cantităţii de oxigen dizolvat fizic în plasmă peste valoarea normală de 0,2 volume/100 ml plasmă şi prin aceasta, îndepărtarea hipoxiei tisulare ; accelerarea procesului de deblocare a hemoglobinei de oxidul de carbon (în prezenţa oxigenului în cantităţi mari, carboxihemoglobina se descompune mai rapid în Hb şi CO, toxicul fiind eliminat pe cale pulmonară). Unii autori (Norman şi colab., 1970) recomandă folosirea de barocamere speciale mobile, care permit administrarea oxigenului sub presiune de 2 atmosfere.

*Citocromul C* este recomandat de unii autori (Molnár şi Szabó, 1972) în intoxicaţia cu oxid de carbon. Citocromul C nu este un antidot în sensul propriu al cuvîntului, ci un factor care întrerupe lanţul reacţiilor ce duc la hipoxia tisulară. Preparatul Cyto-Mack (CM) conţine 15 mg citocrom C şi 5 mg chloropyraminhydrochlorid, cel de-al doilea component fiind un antihistaminic necesar combaterii unor eventuale reacţii alergice. Citocromul C se administrează în doze de 15 mg, care se repetă de 3—4 ori pe zi, pînă la dispariţia fenomenelor toxice.

*Albastrul de Prusia* este recomandat de unii autori (Kamerbeek şi colab., 1971) în intoxicaţia cu săruri de taliu. Particulele de albastru de Prusia care nu sînt absorbite prin mucoasa tubului digestiv au proprietatea de a lega ionii de taliu, secretaţi în intestin, şi de a-i elimina prin fecale. Prin aceasta, albastrul de Prusia blochează reabsorbţia taliului şi diminuează excreţia acestuia prin urină, crescînd, în schimb, excreţia prin fecale. Albastrul de Prusia se administrează pe sondă duodenală, în doză de 10 g, de două ori pe zi, timp de 10—14 zile. Această cale de administrare este recomandabilă din cauza spasmului piloric şi a dilataţiei gastrice, tulburări constant prezente în intoxicaţia cu taliu. Bolnavul trebuie să primească în acelaşi timp, în mod obligatoriu şi laxative, care grăbesc eliminarea complexului albastru de Prusia-taliu prin fecale. Se pare că albastrul de Prusia este antidotul de elecţie în intoxicaţia cu taliu (Kamerbeek şi colab., 1971), capacitatea lui de a adsorbi taliul fiind mult mai mare decît cea a cărbunelui activat, considerat ca cel mai bun adsorbant.

*Uleiul de parafină.* Unele toxice şi îndeosebi hidrocarburile în stare lichidă, ca de exemplu cele care alcătuiesc distilaţii de petrol, ca şi alte toxice, se dizolvă cu uşurinţă în uleiul de parafină. La rîndul lui, uleiul de parafină este un produs netoxic şi neadsorbabil. Imediat după ingestia de distilat de petrol, se administrează pe cale orală 200—300 ml ulei de parafină (la copil, 3 ml/kg), care captează hidrocarburile ingerate. Se practică apoi spălătura gastrică, după care se introduce pe sonda gastrică, ulei de parafină în cantitate de 100—200 ml, care, trecînd în intestin, captează hidrocarburile trecute deja de sfincterul piloric, eliminîndu-se prin fecale împreună cu acestea.

Scanned with OKEN Scanner

## Bibliografie

ALBAHARY, C. — *Bordeaux méd.*, 1969, 2, 2 676.
ALVAN, G. — *Europ. J. Clin. Pharm.*, 1973, 5, 236.
ANCIUGHIN, B. A. — *Gig. Tr. prof. Zabol.*, 1968, 12, 33.
ARENA, J. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 233, 358.
ARENA, J. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 233, 900.
AYROLLES, C. și colab. — *Rev. Rhum.*, 1978, 45, 161.
BEATTIE, A. D. și colab. — *Lancet*, 1972, 2, 12.
BENTOLILA, P. și colab. — *Thérapie*, 1973, 28, 1 043.
BERMAN, L. B. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 240, 265.
BIZZI, L. și colab. — *Bull. Soc. ital. Biol. sperimentale*, 1955, 31, 867.
BROWN, E. B. și colab. — *J. Lab. clin. Med.*, 1967, 69, 382.
CAILAR, J. D. și colab. — *Sem. Hôp., Paris*, 1968. 44, 3 155.
CHIN, L. și colab. — *Toxic. appl. Pharmacol.*, 1973, 26, 103.
CLEMMENSEN, C., NILSSON, E. — *Clin. Pharmachol. Ther.*, 1961, 2, 220.
CORBY, D. G. și colab. — *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 545.
CORBY, D. G., DECKER, W. Y. — *Pediatrics*, 1974, 54, 324.
COTRĂU, M. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 18, 65.
CROME, P. și colab. — *Lancet*, 1977, 2, 1 203.
CUPARENCU, B. și colab. — Farmacologie pentru medici, vol. I, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
DAVIS, W. M. și colab. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1974, 29, 397.
DECKER, W. J. și colab. — *Clin. Pharmachol. Ther.*, 1969, 10, 710.
DECKER, W. J., CORBY, D. G. — *Clin. Toxic.*, 1970, 3, 1.
DEZOTEUX, H. — *Arch. Mal. prof.*, 1969, 30, 12, 719.
DOBOS, J. K. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1961, 176, 268.
DORDONI, B. și colab. — *Brit. med. J.*, 1973, 3, 86.
DUVOISIN, R. C., KATZ, R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 206, 1 963.
ESPELIN, D. E., DONE, A. K. — *New Engl. J. Med.*, 1968, 278, 1 361.
FALL, A. D. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1970, 28, 325.
FRIEDEL, W. și colab. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1967, 22, 2 459.
FRIEDHEIM, E. și colab. — *Lancet*, 1978, 2, 1 234.
GARY, N. E., SAISI, P. — *Amer. J. Med.*, 1978, 64, 537.
GOODMAN, L. S., GLIMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, The Macmillin Co., New York, 1970.
GOWDY, J. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 221, 585.
HALVERSON, P. B. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 240, 1 870.
HENNEMANN, H. H. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 1 634.
HENSCHLER, D., KREUTZER, P. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, 50, 2 241.
HOLT, L. E. Jr., HOLZ, PH. — *J. Pediat.*, 1963, 63, 306.
KAMERBEEK, H. H. și colab. — *Acta med. scand.*, 1971, 189, 149.
KAMERBEEK, H. H. și colab. — *Acta med. scand.*, 1971, 189, 321.
KARTZMAR, G. A. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967, 7, 241.
KELSER, H. R. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 203, 381.
KISSEL, P. și colab. — *Anesth. Analg. Réanim.*, 1966, 23, 289.
KOKNAME, G. M., SHULER, E. — *Arch. Surg.*, 1968, 96, 211.
KRIVCHENKOVA, R. S., SAFRONOV, A. P. — Polonii Meditsina Mascow, 1964, 245 (*Biol. Abstr.*, 1966, 47, 10 458).
LARCAN, A. și colab. — *Presse méd.*, 1967, 75, 1 325.
LEVY, G., GWILT, P. R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 219, 621.
LEVY, G., TSUCHIYA, T. — *Clin. Pharmachol. Ther.*, 1972, 13, 317.
LEVY, G., HOUSTON, J. B. — *Pediatrics*, 1976, 58, 432.
LILIS, R., FISCHBEIN, A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 235, 2 823.
LOCKET, S. — *Practitioner*, 1973, 211, 243.
LUTIER, F. și colab. — *Arch. Mal. prof.*, 1971, 32, 683.
MATTHEW, H. — *Brit. med. J.*, 1971, 1, 519.
MOGOȘ, GH. — Urgențe în medicina internă, Edit. didactică și pedagogică, București, 1978.
MOLNÁR, G., SZABÓ, J. — *Münch. med. Wschr.*, 1972, 114, 1 298.
NORMAN, J. N. și colab. — *Brit. med. J.*, 1970, 2, 333.
PICCHIONI, A. L. și colab. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1966, 8, 447.



Scanned with OKEN Scanner

# TERAPIA GENERALĂ A INTOXICAŢIILOR ACUTE

În toxicologia clinică, măsurile terapeutice de ordin general deţin rolul principal în majoritatea intoxicaţiilor acute, datorită numărului restrîns de antidoturi care permit aplicarea unei terapii specifice (capitolul 4). Măsurile terapeutice generale, aplicabile în toate cazurile, urmăresc două scopuri principale, şi anume : îndepărtarea toxicelor neabsorbite încă şi grăbirea eliminării toxicelor deja absorbite.

**Îndepărtarea toxicelor neabsorbite.** Toxicele ingerate, prezente încă în tubul digestiv (care nu au fost absorbite), trebuie îndepărtate rapid prin provocarea de vărsături, spălătură gastrică şi administrarea de purgativ. Este recomandabil ca înainte de aplicarea acestor măsuri, să se administreze pe cale orală antidotul chimic care precipită toxicul sau îl inactivează prin reacţii de oxidare (Arena, 1975 ; Mogoş, 1978). Toxicele care au contaminat pielea, se îndepărtează prin spălarea tegumentelor ; cele care au pătruns în sacul conjunctival, se îndepărtează prin spălătură conjunctivală.

*Provocarea de vărsături* este metoda cea mai rapidă, care poate fi aplicată imediat şi în orice loc. Din nefericire, metoda nu este suficient de eficace. În plus, ea nu poate fi aplicată decît la intoxicaţii conştienţi sau la cei cu o uşoară stare de somnolenţă, la care reflexele de vomă pe care le provocăm sînt foarte prompte (Mogoş, 1978). Metoda este contraindicată în stările comatoase (pericol imediat al asfixiei prin aspiraţia conţinutului gastric), la cardiaci (poate provoca colaps), la vîrstnicii aterosclerotici şi hipertensivi (pericol de hemoragie cerebrală), la emfizematoşi (pericol de pneumotorax) şi la gravide (pericol de declanşare a travaliului). Este de asemenea relativ contraindicată la subiecţii care au ingerat substanţe corozive, concentrate şi în cantităţi mari (pericol de perforaţie gastrică), la cei care au ingerat distilaţi de petrol (pericol de aspiraţie a toxicului în căile aeriene, urmată de instalarea pneumoniei chimice), ca şi la cei care au prezentat cel puţin un episod convulsiv dat de toxic (pericol de declanşare a noi accese convulsive). Problema procedeelor de provocare a vărsăturilor suscită însă discuţii, în special în ceea ce priveşte intoxicaţiile la copii, la care spălătura gastrică nu poate fi practicată sau se izbeşte de dificultăţi. Majoritatea autorilor (Robertson, 1962 ;



Scanned with OKEN Scanner

Shirkey, 1966 ; Alpert şi colab., 1967 ; Reid, 1969 ; Arena, 1975), mai ales cei anglosaxoni, recomandă siropul de ipeca (nu extractul de ipeca, a cărui toxicitate este de 14 ori mai mare decît cea a siropului), în doză de 10—20 ml, care se repetă după 15—30 min., dacă reflexul de vomă nu s-a declanşat. La cîteva minute după ingestia siropului de ipeca, se administrează 1—2 pahare de apă, deoarece vărsătura nu se produce dacă stomacul este gol. Cînd administrarea de ipeca nu este urmată de vărsătură, spălătura gastrică este obligatorie, deoarece această substanţă vomitivă irită puternic mucoasa gastrică, iar cînd este absorbită, provoacă tulburări de conducere atrioventriculară, fibrilaţie atrială şi miocardită toxică fatală. Siropul de ipeca este eficace şi indicat numai la copii, la care spălătura gastrică comportă dificultăţi tehnice marcate (MacLean, 1973). Procedeul este contraindicat la bolnavii somnolenţi sau în stare de comă (pericol de aspiraţie), la cei cu insuficienţă cardiovasculară severă (şoc), la cei cu deprimare marcată a centrilor respiratori, la cei cu probabilitate de convulsii sau cu convulsii. Siropul de ipeca mai este contraindicat în intoxicaţiile severe cu substanţe care lezează mucoasa gastrică (acizi tari, baze tari, unele săruri corozive), în cele cu distilaţi de petrol şi agenţi spumigeni (ca detergenţii), în intoxicaţiile cu substanţe care aderă de peretele stomacului (metaldehida), ca şi în cele cu droguri antiemetice (fenotiazine). În ceea ce priveşte eficacitatea siropului de ipeca la adult, aceasta este discutabilă, metoda de elecţie pentru evacuarea gastrică fiind spălătura gastrică (Matthew şi colab., 1966). După Corby şi colab. (1968), eficacitatea metodei este discutabilă şi la copii. O altă metodă controversată este administrarea subcutanată de apomorfină hidroclorică, în doză de 6—9 mg (2—3 fiole de 3 mg), la adult, şi de 3 mg, la copiii de vîrstă şcolară (1 fiolă de 3 mg), urmată, după provocarea vărsăturii, de administrarea antidotului acesteia (Levalorfan sau Naloxon), cînd efectele narcotice ale apomorfinei sînt pronunţate. Înainte de administrarea apomorfinei, bolnavul trebuie să primească 1—3 pahare de apă sau de alt lichid. După Arena (1975), apomorfina, care mai este folosită de multe centre antitoxice, ar avea următoarele avantaje : declanşează rapid reflexul de vomă, în numai 3—5 min., mai rar în 4—8 min., iar vărsătura este urmată de evacuarea completă a conţinutului gastric ; evită dezavantajele spălăturii gastrice şi în special înfundarea tubului, care întîrzie golirea completă a stomacului ; provoacă refluxul conţinutului porţiunii superioare a intestinului în stomac şi, odată cu acesta, a toxicelor condiţionate în drajeuri enterosolubile. Apomorfina este contraindicată în stările de somnolenţă profundă şi în stările comatoase, ca şi în toate situaţiile în care este contraindicat şi siropul de ipeca. În ceea ce priveşte folosirea altor substanţe emetizante, ca sulfatul de cupru şi sulfatul de zinc, majoritatea autorilor au ajuns la concluzia că acestea trebuie abandonate. Atît sulfatul de cupru, folosit altă dată în doză de 0,25 mg/200 ml apă, cît şi sulfatul de zinc, în doză emetizantă de 0,6—2,0 g/200 ml apă, pot provoca hemoliză şi leziuni hepatotoxice (Arena, 1975).

Noi nu am folosit niciodată siropul de ipeca, apomorfina sau alte substanţe vomitive, în scopul provocării de vărsături, ci procedăm în

felul următor : administrăm intoxicatului 2—3 pahare de apă potabilă sau de alte lichide, după care, cu un apăsător de limbă, iritäm baza limbii, vălul palatului şi peretele posterior al faringelui, pentru a declanşa reflexul de vomă. După expulzarea conţinutului gastric prin vărsătură, repetăm manevra, pînă ajungem la cantitatea totală de 3 000—4 000 ml. Nu trebuie să administrăm cantităţi mai mari de 300 ml pentru o porţie, pentru ca în timpul efortului de vomă, pilorul să nu fie forţat, şi o parte din toxic să treacă în duoden şi mai departe, în intestinul subţire. Administrarea de lichide şi provocarea de vărsături sînt indicate în special la domiciliul bolnavului sau la locul accidentului şi în camerele de gardă ale spitalelor sau ale altor unităţi de asistenţă medicală, unde nu există condiţii pentru efectuarea spălăturii gastrice. La camera de gardă a Spitalului de urgenţă, unde există o instalaţie specială pentru practicarea spălăturii gastrice, nu se recurge la administrarea de lichide şi provocarea de vărsături decît la subiecţii recalcitranţi, care nu acceptă spălătura gastrică şi la cei care au ingerat substanţe toxice concomitent cu alimente în particule mari, care pot obstrua sonda gastrică.

*Spălătura gastrică* reprezintă măsura terapeutică cea mai eficace şi cea mai sigură pentru îndepărtarea toxicelor neabsorbite, prezente în stomac (Matthew, 1971 ; Locket, 1973 ; Arena, 1975 ; Dvalishvili şi colab., 1976 ; Efthymiou, 1977 ; Mogoş, 1978). O serie de autori au negat valoarea terapeutică a spălăturii gastrice (Harstad şi colab., 1942 ; Shirkey, 1966 ; Victor şi colab., 1968). Spălătura gastrică se aplică în intoxicaţiile cu barbiturice începînd din anul 1900, dar după aproape o jumătate de secol, autori scandinavi ca Harstad, Mollel şi colab. (1942) o consideră ca fiind responsabilă de complicaţii grave ca inundarea arborelui bronhopulmonar de către lichidul de spălătură aspirat. În 1961, Allan recomandă abandonarea acestei metode terapeutice, după opinia autorului, din cauza riscurilor şi a ineficacităţii ei. Ulterior, Matthew, Cameron şi colab. (1969) arată inocuitatea metodei şi demonstrează eficacitatea ei, confirmată şi de alţi autori, prin efectuarea de dozări de barbiturice în lichidul de spălătură, la animalul de experienţă anesteziat (Hetreed şi Holton, 1971). Studii efectuate de Krajevitoh (1973) au arătat că spălătura gastrică are eficacitate sigură, dacă se aplică în primele 6 ore şi uneori poate îndepărta o cantitate apreciabilă de toxic, chiar dacă se recurge la ea tardiv, la 12 ore de la ingestie. Autorii care au criticat această metodă terapeutică se referă la spălătura gastrică efectuată cu sonde nazogastrice cu diametrul sub 1 cm. Astăzi, este un fapt bine cunoscut că folosirea de sonde cu diametrul de 1 cm şi mai mult permite aspiraţia, din stomac, chiar a tabletelor şi particulelor mai mari de alimente, ceea ce practic nu se poate realiza cu sondele nazogastrice cu diametrul mic. Cînd este aplicată precoce, în primele ore de la ingestie, spălătura gastrică are influenţă decisivă asupra evoluţiei şi şanselor de supravieţuire a bolnavului. Aşa cum s-a arătat mai sus, unii autori recomandă efectuarea spălăturii gastrice şi după un interval mai mare de timp, respectiv pînă la 6—8 ore, iar alţii, şi mai tîrziu, pînă la 24 de ore. Şi noi am aplicat spălătura gastrică după intervale mai mari şi nu rareori am

Scanned with OKEN Scanner

avut prilejul să constatăm eficacitatea ei, chiar atunci cînd a fost efectuată la intervale ce au depășit 6—8 ore de la ingestia toxicului. Spălătura gastrică este indicată chiar la intoxicații care au prezentat vărsături și la care nu sîntem siguri că acestea s-au soldat cu golirea completă a stomacului. Spălătura gastrică este însă contraindicată și periculoasă la cei care au ingerat substanțe corozive (acizi tari, baze tari, unele săruri corozive), deoarece introducerea unui tub de dimensiuni mai mari le poate provoca hemoragii sau perforații ale esofagului și stomacului. Unele servicii de toxicologie clinică de peste hotare practică spălătura gastrică și în aceste cazuri, dar numai în primele 15 min. de la ingestia substanței corozive și folosesc numai la sonde cu diametrul mic (tubul Levine). O altă contraindicație a spălăturii gastrice o constituie convulsiile și intoxicațiile cu substanțe convulsivante (stricnina), deoarece introducerea tubului mărește atît frecvența, cît și severitatea acestora. La acești bolnavi, stomacul poate fi intubat și spălat numai în cazurile cînd convulsiile sînt suprimate și bine controlate. Dacă este bine executată, spălătura gastrică nu este urmată de aspirație și, consecutiv, de asfixie sau de pneumonie, decît numai în cazuri excepționale. În sfîrșit, spălătura gastrică mai este contraindicată la bolnavii care au ingerat distilați de petrol (benzină, neofalină, motorină, petrol lampant), la bolnavii extrem de agitați și la cei cu insuficiență cardiovasculară severă (șoc) și insuficiență respiratorie severă. În aceste ultime două eventualități, spălătura gastrică poate fi efectuată după reechilibrarea circulatorie și respiratorie. Tehnica spălăturii gastrice, folosită în alte țări, și în special în cele anglo-saxone, diferă întrucîtva de cea folosită de noi. Prezentăm mai întîi tehnica descrisă de Arena (1975). Bolnavul este așezat pe o canapea de consultație, în decubit ventral (fig. 5—1) sau în decubit lateral stîng, cu capul sprijinit de extremitatea canapelei (fig. 5—2). Înainte de a se introduce sonda gastrică, se măsoară distanța de la arcada dentară pînă la apendicele xifoid și se marchează pe tub cu o fîșie de leucoplast. Se încălzește ușor tubul în apă caldă și se unge cu puțin ulei de parafină înainte de introducere. Se introduce tubul pînă la semnul marcat cu leucoplast. Dacă tubul pătrunde în laringe și nu în esofag, bolnavul prezintă dispnee acută severă și accese de tuse, reacții de apărare care

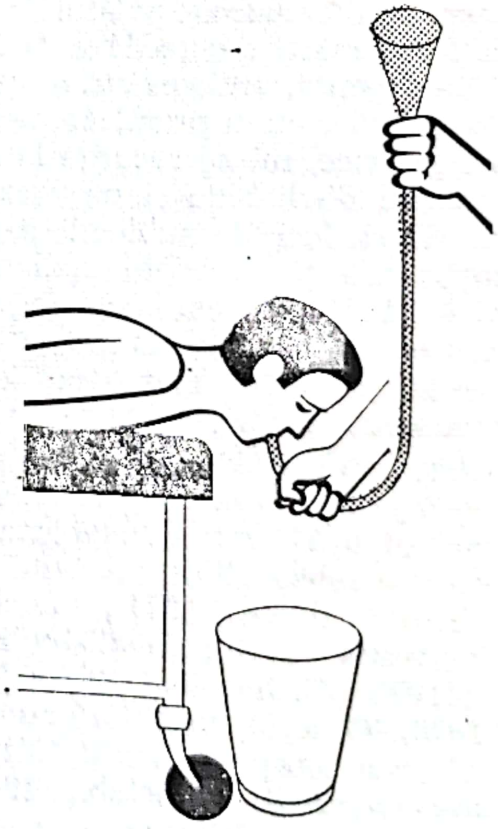

*Fig. 5—1* — Tehnica spălăturii gastrice în poziție de decubit ventral.

Scanned with OKEN Scanner

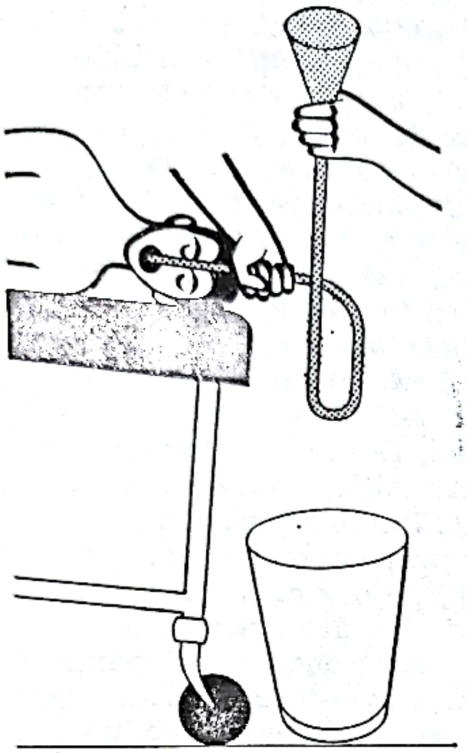

*Fig. 5—2 — Tehnica spălăturii gastrice în poziţie de decubit lateral.*

pot lipsi la cei în comă. În cazul cînd nu avem certitudinea că tubul se găseşte în trahee sau în esofag, introducem extremitatea liberă a acestuia într-un pahar cu apă ; cînd tubul se află în trahee, în pahar apar bule mari de gaz, cu fiecare expiraţie. De îndată ce tubul a ajuns în stomac, se adaptează la extremitatea acestuia o seringă Guyon, cu ajutorul căreia se introduce lichidul de spălătură gastrică, cu sau fără antidot, şi cu care se aspiră cantităţile de lichid instilate. Cantităţile de apă sau de lichide de spălătură gastrică conţinînd antidoturi (capitolul 4) nu trebuie să depăşească 200—300 ml, pentru a nu trece în intestin. Manevra se repetă de 10—12 ori, iar lichidele extrase se păstrează în vase separate, pentru determinări toxicologice. Spălătura se termină prin introducerea, cînd este cazul, a unui antidot, care se lasă în stomac. Introducerea recentă a unor sonde gastrice cu lumen dublu permite instilaţia şi aspiraţia simultană (sau separată) şi efectuarea spălăturii gastrice în numai 4—5 min. La bolnavii comatoşi, spălătura gastrică se execută numai după o prealabilă intubaţie traheală, cu o sondă prevăzută cu balonaş obturator.

Tehnica folosită de noi, la camera de gardă a Spitalului de urgenţă al municipiului Bucureşti, nu ridică probleme deosebite nici în ceea ce priveşte procedeul propriu-zis şi nici materialele necesare. Ca materiale se folosesc sonde de intubaţie gastrică de diferite dimensiuni, adaptabile intubaţiei orale sau nazale, un depărtător de maxilare, o pîlnie, o seringă Guyon de 200 ml, apă potabilă şi soluţii sau suspensii de spălătură. Procedura diferă după cum intoxicatul este conştient sau comatos.

Dacă intoxicatul este în stare de veghe, el este aşezat pe un fotoliu de lemn, cu membrele superioare şi inferioare bine fixate de acesta, pentru a preveni astfel scoaterea tubului şi părăsirea fotoliului de către bolnav. Din experienţa noastră, chiar subiecţii perfect conştienţi, care sînt iniţial de acord să se supună spălăturii gastrice, în momentul introducerii tubului, prezintă stare de agitaţie psihomotorie, însoţită în unele cazuri de refuz categoric, ceea ce face imposibilă practicarea spălăturii. De aceea, este recomandabil ca orice bolnav căruia i se practică spălătura gastrică să fie mai întîi imobilizat. Înainte de introducerea sondei, i se dă bolnavului să înghită 200—300 ml apă potabilă, pentru diluarea conţinutului gastric. Sonda se unge cu o substanţă lubrefiantă, de obicei ulei de parafină. Se scot pro-

Scanned with OKEN Scanner

tezele dentare, acolo unde este cazul. Introducerea sondei (tubul Faucher), de cele mai multe ori, nu întîmpină dificultăţi. Există însă subiecţi conştienţi sau în stare de somnolenţă cu discretă anxietate, care refuză intubaţia gastrică. În asemenea cazuri, se aplică depărtătorul de maxilare, avînd însă grijă să nu lezăm părţile moi ale cavităţii bucale. Înainte de introducerea sondei, este recomandabil să se măsoare şi să se marcheze pe sondă distanţa de la arcada dentară la vîrful apendicelui xifoid. După ce s-a introdus aproximativ jumătate din segmentul marcat pe tub şi se întîmpină o rezistenţă, este foarte probabil ca sonda să fi pătruns în trahee. În asemenea eventualitate, bolnavul prezintă brusc afonie, tuse violentă şi semne de respiraţie dificilă. Se scoate sonda şi se încearcă din nou introducerea ei pe calea faringo-esofagiană. Cînd semnul marcat cu leucoplast a ajuns la nivelul arcadei dentare, ne asigurăm dacă sonda a pătruns în stomac introducînd capătul liber al acesteia într-un pahar cu apă : dacă se produce barbotaj în timpul expiraţiei, înseamnă că sonda se află în trahee şi o scoatem. Odată sonda introdusă în stomac, adaptăm la capătul ei liber o seringă Guyon şi aspirăm conţinutul gastric, pe care-l păstrăm pentru determinări toxicologice de laborator. Detaşăm apoi seringa şi adaptăm la sondă o pîlnie, prin care turnăm apă potabilă călduţă, suspensie de cărbune activat sau alte lichide de spălătură gastrică cu antidot. După introducerea a 300—500 ml lichid de spălătură, se mişcă tubul succesiv în sus şi în jos pentru a provoca subiectului reflexe de vomă. Majoritatea cazurilor răspund la această manevră prin vărsături energice, care se soldează cu evacuarea întregii cantităţi de lichid introdus. Se repetă apoi administrarea unei noi cantităţi de lichide de spălătură, urmată de declanşarea reflexelor de vomă, pînă se ajunge la o cantitate totală de circa 3—4 litri de lichid. Dacă mişcarea tubului nu reuşeşte să declanşeze reflexele de vomă, extragem lichidul de spălătură prin sifonaj. Cînd în stomac se găsesc alimente în particule mari sau sub formă de pastă, acestea pot obstrua deschiderea capătului liber al sondei, făcînd spălătura gastrică impracticabilă. Inconvenientul se remediază, încercînd mai întîi dezobstruarea, prin exercitarea de presiuni cu mîna, pe o lungime mai mare a tubului. Dacă manevra nu reuşeşte, extragem sonda şi o reintroducem după dezobstruare. Unii toxicologi recomandă introducerea unor cantităţi mult mai mici de spălătură, de maximum 120—150 ml, şi repetarea manevrei de instilaţie-aspiraţie de circa 20 de ori, considerînd că o cantitate mai mare pentru o porţie forţează pilorul şi antrenează în intestin o parte din substanţa toxică care se află în conţinutul gastric, mărind astfel gradul de absorbţie al acesteia. Folosim metoda pe care am prezentat-o în mod curent, şi aproape în exclusivitate, fără să fi înregistrat vreun accident (introducerea sondei în trahee, aspiraţia conţinutului gastric exprimat prin vărsătură). După cum am arătat, spălătura gastrică este contraindicată în cazurile ingestiei de detergenţi, distilaţi de petrol, acetonă şi alte substanţe volatile, care, expulzate prin vărsătură, pe lîngă sonda de intubaţie gastrică, ar putea fi aspirate, aspiraţie urmată de binecunoscutele consecinţe bronhopulmonare. În intoxicaţiile cu substanţele enumerate, practicăm totuşi spălătura gastrică,

Scanned with OKEN Scanner

evacuînd conţinutul gastric exclusiv prin sifonaj. În felul acesta se evită posibilitatea aspiraţiei traheobronşice de vapori de substanţă toxică.

Dacă intoxicatul este în stare de comă de diferite grade de profunzime, spălătura gastrică practicată după metoda expusă mai sus, este contraindicată. Putem recurge totuşi la ea, dar cu o condiţie : calea aeriană să fie intubată cu o sondă prevăzută cu un balonaş obturator (fig. 5—3). În acest fel, spălătura gastrică nu mai comportă pericolul aspiraţiei conţinutului gastric în căile aeriene. Se introduce, pe cale nazală, o sondă gastrică, la care se adaptează o seringă Guyon. Se aspiră mai întîi conţinutul gastric, necesar determinărilor toxicologice, şi apoi se introduc şi se extrag cantităţi de 400—500 ml lichid de spălătură, pînă la cantitatea totală de 3—4 litri. Seringa poate fi înlocuită cu o pîlnie, în care se toarnă lichid de spălătură, care se extrage apoi din stomac, prin sifonaj.

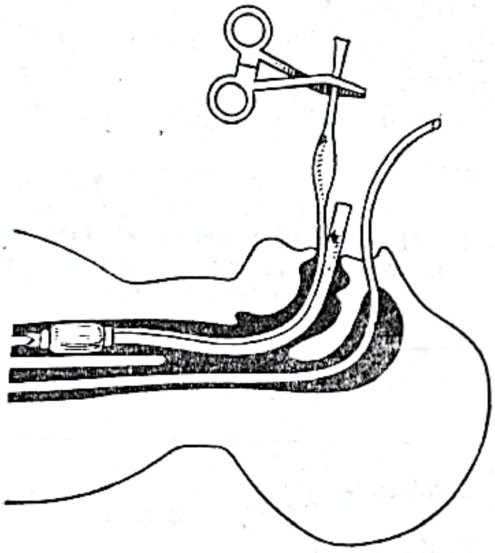

*Fig. 5—3* — Spălătura gastrică în stările comatoase; calea aeriană este intubată cu o sondă prevăzută cu balonaş obturator.

*Administrarea de purgative* se foloseşte în mod curent, la toţi bolnavii cărora li s-a practicat provocarea de vărsături sau spălătura gastrică. Purgaţia este utilă nu numai pentru îndepărtarea toxicului ingerat, ci şi pentru îndepărtarea produşilor rezultaţi din biotransformarea toxicului deja absorbit sau chiar a toxicului care se excretă prin bilă sau prin mucoasa intestinală. Purgativele sînt contraindicate în intoxicaţiile acute cu acizi tari, baze tari şi alte substanţe corozive. După spălătura gastrică sau după golirea stomacului prin provocarea de vărsături, se administrează per os sau pe sondă gastrică 30 g de sulfat de sodiu sau de magneziu, dizolvate în 200 ml de apă. Dacă subiectul a ingerat fenol, sulfatul de sodiu trebuie înlocuit cu ulei de ricin, administrat în cantităţi de 30—120 ml.

*Spălarea tegumentelor.* Îmbrăcămintea îmbibată cu toxic trebuie imediat îndepărtată, pentru întreruperea procesului de absorbţie transcutanată a toxicului. Pielea trebuie curăţată bine cu apă şi săpun, prin spălare timp de cel puţin 15 min., de preferinţă sub duş, cînd starea generală a bolnavului o permite. Rapiditatea cu care se acţionează în îndepărtarea veşmintelor îmbibate şi în spălarea cu apă a zonelor lezate este hotărîtoare pentru limitarea leziunilor provocate de substanţele corozive. Nu trebuie să folosim niciodată substanţe abrazive la curăţirea pielii, deoarece acestea pot provoca soluţii de continuitate, care favorizează absorbţia toxicului.

*Spălarea sacului conjunctival.* Dacă substanţa toxică a pătruns în sacul conjunctival, acesta trebuie spălat cu apă potabilă, în jet, sub presiune mică, timp de aproximativ 5—10

Scanned with OKEN Scanner

min. În cazul acizilor şi bazelor corozive, care au luat contact cu polul anterior al globilor oculari, aplicarea imediată a spălăturii conjunctivale cu cantităţi mari de apă potabilă poate salva corneea transparentă. Pentru ca spălătura să fie eficace, este necesar să se îndepărteze pleoapele de globul ocular, tot timpul cît sacul conjunctival este supus jetului de apă. Dacă leziunile oculare sînt pe primul plan, bolnavul trebuie trimis imediat într-un serviciu de specialitate oftalmologică.

**Grăbirea eliminării toxicelor.** Metodele moderne, folosite în tratamentul general al intoxicaţiilor acute, în scopul grăbirii eliminării toxicelor, sînt : diureza forţată, hemodializa, dializa peritoneală, hemoperfuzia, exsanguinotransfuzia şi hiperventilaţia artificială. Dintre acestea, diureza forţată este metoda terapeutică cea mai des folosită în toxicologia clinică.

*Diureza forţată* este una din măsurile terapeutice de bază, care se aplică la ora actuală în intoxicaţiile cu substanţe ce se elimină prin rinichi. Diureza forţată grăbeşte eliminarea toxicului din organism, scurtează durata de evoluţie a comei toxice şi înlătură pericolul complicaţiilor proprii stărilor comatoase (Mertz, 1969 ; Savege şi colab., 1969 ; Streicher, 1970 ; Gofferje, 1977 ; Luzhnikov şi colab., 1976). Diureza forţată se bazează pe principiul potrivit căruia creşterea cantităţii de urină primară şi definitivă, scurtînd timpul de contact al toxicului filtrat cu pereţii tubilor renali, scade reabsorbţia pasivă a acestuia, grăbindu-i eliminarea din organism pe cale renală. *Clearance*-ul renal al substanţelor toxice depinde în mare măsură de caracteristicile privind biotransformarea acestora, de liposolubilitatea lor, de gradul în care sînt legate de proteinele plasmatice şi de cinetica lor renală (Streicher, 1970). De aceea, creşterea *clearance*-ului, prin diureza forţată, variază de la un toxic la altul. Astfel, *clearance*-ul fenobarbitalului, în cursul diurezei spontane, este de 2 ml/min., iar în cursul osmodiurezei de 17 ml/min. ; cel al meprobamatului este de 5 ml/min. şi, respectiv, de 40 ml/min. (Maddock şi Bloomer, 1967 ; Streicher, 1970). *Clearance*-ul substanţelor toxice este cu atît mai mic, cu cît proporţia legării lor de proteine este mai mare, aşa cum se poate constata din tabelul 5—1 (Streicher, 1970). Principalele procese care participă la excreţia renală a toxicelor sînt : filtrarea glomerulară a toxicelor libere, nelegate de proteine ; secreţia tubulară activă a toxicelor, care se comportă ca acizi slabi sau ca baze slabe, independentă de legăturile lor cu proteinele ; pH-ul urinar ; reabsorbţia tubulară pasivă (difuziunea neionică) a părţii neionizate a toxicului (partea disociată apărînd în urina finală). Multitudinea factorilor care concură la mecanismul de

*Tabelul 5—1*

**Variaţia clearance-ului renal al toxicelor în raport cu proporţia în care acestea sînt legate de proteinele plasmatice**

| Nr. crt. | Substanţa toxică | Proporţia legării de proteine | *Clearance*-ul renal | Dializanţa |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Secobarbital | 80 % | 8 ml/min | 40 % |
| 2 | Pentobarbital | 55 % | 14 ml/min | 48 % |
| 3 | Fenobarbital | 30 % | 17 ml/min | 60 % |
| 4 | Meprobamat | 20 % | 40 ml/min | 50 % |

Scanned with OKEN Scanner

eliminare renală a toxicelor, face ca diureza forţată să necesite cîteva condiţii, şi anume : capacitate funcţională renală normală ; funcţie cardiocirculatorie normală ; echilibru electrolitic normal ; substanţa toxică să se elimine, în principal, pe cale renală, să realizeze concentraţii mari în ser, să fie liberă sau să aibă o legătură foarte labilă cu proteinele, să fie puţin liposolubilă. Eliminarea renală a toxicelor care realizează legături forte cu proteinele, ca de exemplu barbituricele cu durată scurtă de acţiune, este influenţată foarte puţin de diureza forţată. Astfel, *clearance*-ul secobarbitalului, care este de 0,5 ml/min. la diureză spontană, creşte la 8,1 ml/min. în timpul diurezei osmotice. De asemenea, eliminarea renală a toxicelor cu un grad mare de liposolubilitate, ca de exemplu glutetimida, care se elimină în cantităţi mici prin urină, este foarte puţin influenţată de diureza forţată (De Myttenaere şi colab., 1968). Pe de altă parte, eliminarea substanţelor toxice puţin liposolubile, ale căror legături cu proteinele serice sînt slabe şi care realizează concentraţii mari în sînge (de exemplu barbituricele cu durată medie şi lungă de acţiune, chinina, salicilaţii etc.), este apreciabil mărită prin diureza forţată. Gradul de eliminare a unor substanţe toxice este puternic influenţat de valoarea pH-ului urinar (Lassen, 1960 ; Balagot şi colab., 1961 ; Myschetzky şi Lassen, 1963 ; Bloomer, 1965). Cînd urina este alcalină, substanţele toxice care se comportă ca acizi slabi ionizează în proporţii mai mari şi sînt mai greu reabsorbite la nivelul tubilor proximali. Astfel, alcalinizarea urinii, respectiv creşterea pH-ului urinar peste valoarea 7, determină creşterea *clearance*-ului fenobarbitalului de 5 ori şi al acidului salicilic de 10 ori. Cînd urina este acidă, substanţele toxice care se comportă ca baze slabe, ca de exemplu imipramina, ionizează în proporţii mai mari şi sînt mai greu reabsorbite.

Diureza forţată este indicată numai în intoxicaţiile cu substanţe dializabile, care se elimină prin rinichi, precum şi în intoxicaţiile cu unele toxice al căror mecanism de eliminare nu este încă bine cunoscut. În tabelul 5—2 sînt incluse principalele toxice a căror eliminare este mult crescută prin diureza forţată. După opinia majorităţii autorilor, diureza forţată este indicată atît în formele moderate, cît şi în

*Tabelul 5—2*

**Principalele toxice a căror eliminare renală este crescută prin diureză forţată***

| Nr. crt. | Toxicul | Tipul de diureză | | |
|---|---|---|---|---|
| | | alcalin | acid | osmotic |
| 1 | Alcoolul etilic | + | — | + |
| 2 | Alcoolul izopropilic | + | — | + |
| 3 | Alcoolul metilic | + | — | + |
| 4 | Amfetaminele | — | + | + |
| 5 | Anilina | — | — | + |
| 6 | Barbituricele | + | — | + |
| 7 | Bromaţii | — | — | + |
| 8 | Carbamazepina | — | — | + |
| 9 | Chinidina | — | + | + |
| 10 | Etclorvinolul | — | — | + |
| 11 | Etilenglicolul | — | — | + |
| 12 | Fenacetina | — | — | + |
| 13 | Fluoraţii | — | — | + |
| 14 | Hidratul de cloral | — | — | + |
| 15 | Litiul | — | — | + |
| 16 | Meprobamatul | — | — | + |
| 17 | Paraldehida | — | — | + |
| 18 | Penicilina | — | — | + |
| 19 | Primidona | — | — | + |
| 20 | Salicilaţii | + | — | + |
| 21 | Streptomicina | — | — | + |
| 22 | Stricnina | — | + | + |
| 23 | Sulfonamidele | + | — | + |

(* + = accelerarea eliminării; — = eliminare neinfluenţată)

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 5—3*

**Doza potențial letală și concentrația serică potențial letală la unor medicamente cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (după von Streicher, 1970)**

| Nr. crt. | Substanța toxică | Doza potențial letală | Concentrația plasmatică potențial letală |
|---|---|---|---|
| 1 | Barbiturice cu durată scurtă de acțiune (Evipan, Pernocton etc.) | 3 g | 3,5 mg % |
| 2 | Barbiturice cu durată medie de acțiune (Nembutal, Amital, Phanodorm) | 3—5 g | 3,5—5 mg % |
| 3 | Barbiturice cu durată lungă de acțiune (Luminal, Veronal) | 5—10 g | 8—20 mg % |
| 4 | Glutetimida (Doriden) | 10 g | 3 mg % |
| 5 | Meprobamat | 20—40 g | 20 mg % |

cele severe ale intoxicațiilor acute cu substanțele cuprinse în tabelul 5—2. În intoxicațiile severe cu barbiturice, provocate de doze cu potențial letal (tabelul 5—3), unii autori recomandă diureza forțată (Myschetzky și Lassen, 1963 ; Linton și colab., 1967), iar alții, hemodializa (Mertz, 1969 ; Baeyer și colab., 1974). După unii autori (Hadden și colab., 1969), cu excepția barbituricelor cu durată lungă de acțiune, nu ar exista nici un fel de diferență între eficacitatea terapeutică a diurezei forțate, a dializei peritoneale și a tratamentului de susținere. Noi folosim în mod curent diureza forțată atît în formele moderate, cît și în cele severe ale intoxicațiilor cu substanțe care se elimină prin urină. Contraindicațiile diurezei forțate sînt : prezența unor simptome și semne de edem cerebral sau pulmonar ; insuficiența cardiacă congestivă cronică ; suspiciunea de hemoragie intracraniană ; insuficiența renală cronică (creatinina mai mare de 3 mg%) ; șocul persistent. Este de reținut că după deșocare, diureza forțată poate fi aplicată, dacă nu sînt alte contraindicații. Complicațiile posibile ale diurezei forțate sînt : edemul pulmonar acut prin hiperinflație hidrică ; edemul cerebral ; tulburări electrolitice și de echilibru acidobazic (hipo- sau hiperpotasemie, hipo- sau hipernatremie, acidoză sau alcaloză metabolică) ; hipovolemia ; scăderea presiunii oncotice prin hipoproteinemie ; mai rar, insuficiența renală acută (Streicher, 1970).

Inducerea diurezei forțate se poate face prin administrarea de soluții hiperosmolare (diureza osmotică forțată) sau de volume mari de soluții izotonice (diureza forțată cu volume mari), la care se adaugă sau nu furosemid, de la caz la caz. Diureza osmotică se bazează pe capacitatea substanțelor osmotic-active, eliminate pe cale urinară, de a antrena odată cu ele apa și sărurile în urina finală, fără ca osmolaritatea sanguină să se modifice. Inițial, s-a folosit ca substanță osmotic-activă ureea (Lassen, 1960 ; Myschetzky și Lassen, 1963) și apoi manitolul (Bloomer, 1965 ; Cirksena și colab., 1964 ; Linton și colab., 1964). Noi folosim, ca substanțe osmotic-active, soluțiile de manitol și de glucoză, în concentrație de 10 și 20%. Dacă ritmul perfuziei intravenoase de substanță hiperosmolară depășește ritmul eliminării renale al acesteia, osmolaritatea plasmei și a lichidului

Scanned with OKEN Scanner

interstiţial creşte. În aceste condiţii, hipertonia osmotică a plasmei indusă iatrogen poate determina transferul de apă din sectorul celular în cel interstiţial şi intravascular, provocînd deshidratare celulară. Acest fenomen poate fi evitat, dacă volumul de soluţii hiperosmolare, perfuzate intravenos, nu depăşeşte 6 litri/24 de ore la femei şi 8 litri/24 de ore la bărbaţi (4—6 litri, după Dönhardt şi Schultz, 1972). Prelungirea diurezei osmotice poate determina fenomenul de nefroză osmolară, caracterizat prin tumefierea celulelor epiteliului tubular, supraîncărcate cu molecule osmotic-active. În timpul osmodiurezei, urina obţinută are osmolaritate apropiată de cea a plasmei (400—450 mOsm/litru) şi densitate redusă (1 012—1 016), conţinînd o cantitate mică de sodiu (mecanismele renale de conservare a capitalului sodic nu sînt perturbate) şi o cantitate importantă de ioni de potasiu ; de aici decurge pericolul hipopotasemiei şi nevoia de suplimentare cu potasiu în timpul efectuării diurezei osmotice forţate. În intoxicaţiile cu substanţe al căror *clearance* renal este crescut prin alcalinizarea urinii (tabelul 5—2), se perfuzează intravenos 500 ml/oră din următoarele soluţii şi în următoarea ordine : 500 ml manitol 10% ; 500 ml ser fiziologic ; 500 ml glucoză 5% ; 500 ml ser fiziologic. Perfuzia se repetă în aceleaşi cantităţi şi în aceeaşi secvenţă la fiecare 4—8 ore, dacă diureza creşte corespunzător. Pentru alcalinizarea urinii, se adaugă la lichidele de perfuzie, soluţie molară de bicarbonat de sodiu, pînă cînd pH-ul urinii atinge valori de 7,8—8,5. Este de preferat ca soluţia de bicarbonat să fie administrată după cum urmează : 60 mEq în prima oră, 40 mEq în a doua oră, 20 mEq în a treia oră, 20 mEq în a patra oră ş.a.m.d. în fiecare oră, în raport cu valorile pH-ului urinar. Alcalinizarea excesivă trebuie evitată, deoarece determină deprimarea activităţii centrului respirator, hipopotasemie şi, uneori, şi hipoglicemie. O altă schemă recomandată de unii autori pentru diureza osmotică alcalinizantă, este perfuzarea a 6 litri/24 de ore, la femei, şi a 8 litri/24 de ore, la bărbaţi, lichidele fiind alcătuite din : 1/3 manitol 10%, 1/3 glucoză 10% (fără insulină), 1/3 bicarbonat de sodiu soluţie 14 : 1 000 (sau 1/3 soluţie glucozată 5%, la care se adaugă 23—25 ml soluţie molară de bicarbonat de sodiu 8,4%, în fiecare litru de soluţie glucozată). Pentru înlocuirea potasiului eliminat în exces, se adaugă la fiecare 1 000 ml de soluţie, care se perfuzează, 10—20 mEq de clorură de potasiu (10—20 ml din soluţia molară de clorură de potasiu). Bilanţul hidric, efectuat după 24 de ore de perfuzie, trebuie să fie la adult de 1 000 ml, cifră reprezentînd diferenţa dintre cantitatea de lichide perfuzate şi cea de urină eliminată în acelaşi timp (care constituie deci apa eliminată pe alte căi decît cea renală). Dacă bolnavul prezintă febră şi transpiraţii profuze, pierderi de lichide prin diarei şi vărsături sau hipovolemie anterioară perfuziei, diferenţa dintre cantitatea de lichide perfuzate şi cantitatea de urină eliminată în 24 de ore poate să ajungă la 2 000 ml, deoarece în circumstanţele amintite, cantitatea de apă care se pierde pe cale extrarenală este mai mare. În cazurile în care, după corectarea hipovolemiei, diureza nu creşte corespunzător în interval de 5 ore, administrăm furosemid intravenos, intermitent sau în perfuzie continuă, în doză de 200—400 mg

(10—20 fiole) sau mai mult. Dacă administrarea furosemidului a declanşat diureza, se continuă perfuzia de lichide, concomitent cu cea de furosemid, în doze adecvate. Dacă administrarea de furosemid nu declanşează diureza, atunci se opreşte perfuzia de lichide şi se renunţă la osmodiureza forţată, în favoarea metodelor de epuraţie extrarenală. În intoxicaţiile cu substanţe al căror *clearance* este crescut prin acidifierea urinii (antihistaminice, amfetamină, chinină, chinidină, procainamidă, cafeină, teofilină, imipramină, nicotină, tolazolină etc.), se perfuzează aceleaşi cantităţi de lichide, cu aceeaşi compoziţie, în aceeaşi secvenţă şi în acelaşi ritm ca şi în cazul diurezei alcalinizante, cu deosebirea că în locul bicarbonatului de sodiu folosim pentru acidifierea urinii clorură de amoniu, în doză iniţială de 1,5 g (28 mEq) în primii 1 000 ml soluţie de perfuzat. Dozele ulterioare se ajustează în aşa fel încît pH-ul urinii să fie scăzut pînă la cifra 5. Aşa, de exemplu, dacă după prima doză de clorură de amoniu, pH-ul urinii rămîne deasupra cifrei 7, adăugăm în cel de-al doilea litru de lichid de perfuzie alţi 28 mEq (1,5 g) de clorură de amoniu. Suplimentarea cu potasiu se face în aceleaşi doze ca şi la diureza osmotică alcalinizantă, în funcţie de ionograma serică. În intoxicaţiile în care alcalinizarea sau acidifierea urinii nu influenţează *clearance*-ul substanţelor toxice în cauză, se aplică diureza osmotică neutră, în care lichidele de perfuzie au aceeaşi compoziţie şi se administrează în aceleaşi cantităţi, secvenţă şi ritm, ca şi în cazul diurezei osmotice alcalinizante sau acidifiante, cu suplimentarea necesară de clorură de potasiu, dar fără adaos de bicarbonat de sodiu sau de clorură de amoniu. Administrarea de furosemid se face după aceleaşi criterii şi în aceleaşi doze prescrise la diureza osmotică alcalinizantă. Pentru evitarea edemului cerebral şi a celui pulmonar, complicaţii posibile ale diurezei osmotice, unii autori administrează furosemid, în doză de 120—200 mg (6—10 fiole) în 24 de ore, chiar în cazul în care răspunsul renal la perfuzia de lichide este normal. O altă metodă recomandată de unii autori (Gofferje, 1977) este diureza forţată prin perfuzarea de lichide izotonice, într-un ritm de minimum 500 ml/oră, pînă la 12 litri/24 de ore. Se perfuzează alternativ cîte 500 ml ser fiziologic şi 500 ml soluţie glucozată izotonică 5% (compoziţia ideală este : levuloză 5%+glucoză 5%+xylit 5%, în raport 2 : 1 : 1), cu suplimentare de potasiu, în doză de 20 mEq clorură de potasiu la 1 000 ml soluţie de perfuzat. Soluţia poate rămîne neutră sau poate fi alcalinizată cu bicarbonat de sodiu sau acidifiată cu clorură de amoniu, în dozele menţionate, după cum este nevoie de o diureză forţată alcalinizantă sau acidifiantă. Dacă bilanţul hidric este pozitiv cu peste 1 000 ml de lichide, se administrează furosemid sau soluţie de manitol 10% în doze adecvate, pentru normalizarea bilanţului hidric. Dacă adaosul de furosemid sau manitol nu este urmat de efectul diuretic, se renunţă la diureza forţată sau se încetineşte ritmul perfuziei.

În unele centre de asistenţă a intoxicaţiilor se foloseşte diureza forţată cu volume mari (Fritz şi colab., 1968) care constă în perfuzarea de soluţii hiperosmolare şi de soluţii izotonice, la care se adaugă administrarea de furosemid. Se perfuzează

Scanned with OKEN Scanner

rapid o doză inițială de 1 000—1 500 ml ser fiziologic, după care se injectează 40 mg de furosemid, în scopul eliminării excesului de sodiu și, odată cu acesta, a apei. Ulterior, ritmul perfuziei se menține egal cu ritmul diurezei, în așa fel încît să se realizeze diureze mari, în medie de 750 ml/oră (maximum 1 500 ml/oră), pentru cîteva zile. Pentru conservarea capitalului potasic, se administrează în medie 150 mEq $K^+$/24 de ore, sub controlul ionogramei, evitînd creșterea potasemiei. Pentru evitarea hipercloremiei, raportul Na/Cl din soluțiile perfuzate trebuie menținut la valoarea 3/2. Diureza este menținută la valorile dorite prin administrarea de furosemid, în doză de 10 mg/oră, și de manitol, 7—8 g/oră. În esență, diureza forțată cu volume mari este o diureză mixtă, osmotică și salină. Noi nu am folosit și nu folosim diureza forțată cu volume mari. S-a arătat că indiferent de tipul de diureză forțată care se folosește, aceasta comportă unele riscuri și complicații. Pentru evitarea dezechilibrelor hidrice și electrolitice, ca și a altor complicații posibile, înainte de începerea diurezei forțate trebuie să se ia următoarele măsuri : plasarea unei sonde permanente în vezica urinară, pentru recoltarea urinii și determinarea exactă a debitului urinar ; denudarea unei vene superficiale, în care se plasează un cateter prin care se perfuzează lichidele ; redresarea hipotensiunii arteriale sau îndepărtarea stării de șoc nefrotoxic, prin administrarea de lichide volumice și substanțe vasoactive, sub controlul permanent al presiunii venoase centrale. Odată instalată, diureza forțată impune monitorizarea bolnavului, urmărindu-se în permanență parametrii clinici, paraclinici și biologici incluși în tabelul 5—4.

*Tabelul 5—4*

**Parametrii clinici, paraclinici și biologici de care ne servim pentru monitorizarea bolnavilor supuși diurezei forțate**

| Nr. crt. | Parametrii |
|---|---|
| 1 | Determinarea tensiunii arteriale, a numărului de respirații pe minut și a temperaturii rectale, la fiecare 1/2—2 ore. |
| 2 | Auscultația plămînilor, la fiecare 1—4 ore. |
| 3 | Cîntărirea bolnavului o dată pe zi (aceasta presupune dotarea cu paturi-cîntar). |
| 4 | Examenul neurologic, de 2—3 ori pe zi. |
| 5 | Inspecția cateterului vezical, o dată pe zi. |
| 6 | Examenul fundului de ochi, odată cu instalarea diurezei forțate și ori de cîte ori există suspiciunea instalării edemului cerebral. |
| 7 | Bilanțul hidric (diferența dintre volumul de lichide perfuzate și volumul de urină excretată), la fiecare 1—2 ore. |
| 8 | Determinarea presiunii venoase centrale, la fiecare 1—2 ore. |
| 9 | Determinarea pH-ului urinar, la 1—4 ore. |
| 10 | Ionograma serică (K, Na, Cl), la 12—24 de ore. |
| 11 | Ionograma urinară, la 12—24 de ore. |
| 12 | Hematocritul, hemoglobina și proteinemia, o dată pe zi. |
| 13 | Determinarea gazelor sanguine ($PaO_2$, $PaCO_2$), la nevoie. |
| 14 | Radiografie pulmonară pentru detectarea edemului pulmonar interstițial, o dată pe zi. |
| 15 | Monitorizarea ecg, cu determinarea alurii ventriculare, permanent. |

*Hemodializa* este una din metodele cele mai eficace, care grăbesc eliminarea toxicelor din organism, *clearance*-ul substanțelor toxice dializabile crescînd în timpul hemodializei de 20—130 de ori (tabelul 5—5) (Streicher, 1970). Hemodializa este

indicată în special în intoxicaţiile provocate de substanţe cu dializanţă mare (tabelul 5—6) (Maher şi Schreiner, 1967 ; Gaultier, 1969 ; Castaing şi colab., 1970 ; Dutz şi colab., 1975). Au dializanţă mare toxicele cu greutate moleculară mică (mult sub 600) şi care nu se leagă covalent de proteinele structurale şi sanguine, ca : barbituricele, izoniazida, difenilhidantoina, etclorvinolul, clordiazepoxidul, bromurile etc. Hemodializa este indicată şi în intoxicaţiile induse de toxice cu dializanţă puţin semnificativă faţă de *clearance*-ul renal, dar care sînt nefrotoxice, ca de exemplu : etilenglicolul ; tetraclorura de carbon ; sărurile solubile de mercur, plumb, arsen, cadmiu, fier ; fluorura de sodiu ; anilina ; chinina ; toxicele din *Amanita phalloides* ; unele antibiotice nefrotoxice (kanamicina, neomicina, nitrofurantoina etc.). În unele intoxicaţii, de exemplu în cele cu etilenglicol şi meta-

*Tabelul 5—5*

**Valorile comparative ale *clearance*-ului cîtorva substanţe toxice în timpul diurezei spontane, diurezei osmotice forţate şi hemodializei**

| Nr. crt. | Substanţa toxică | Diureza spontană | Osmodiureza | Hemodializa |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Luminal | 2 ml/min | 17 ml/min | 100 ml/min |
| 2 | Secobarbital | 0,5 ml/min | 8,1 ml/min | 65 ml/min |
| 3 | Methyprylon | 2,4 ml/min | 10,7 ml/min | 50 ml/min |
| 4 | Meprobamat | 5 ml/min | 40 ml/min | 100 ml/min |

*Tabelul 5—6*

**Substanţe toxice dializabile**

A — SUBSTANŢE CU DIALIZANŢĂ MARE

1 Acidul boric şi boraţii
2 Acidul cromic
3 Acidul salicilic
4 Alcoolul etilic
5 Alcoolul izopropilic
6 Alcoolul metilic
7 *Amanita phalloides*
8 Amfetaminele
9 Anilina
10 Arsenicul
11 Atropina
12 Barbituricele
13 Bicarbonatul de potasiu
14 Bicromatul de potasiu
15 Bromurile
16 Camforul
17 Cianura de mercur
18 Ciclofosfamida
19 Cloraţii
20 Clordiazepoxidul
21 Cloramfenicolul
22 Cloratul de sodiu
23 Cloratul de potasiu
24 Clorochina
25 Clorura mercurică
26 Difenilhidantoina
27 Dinitrocrezolul
28 Ergotamina
29 Etilenglicolul
30 Etclorvinolul
31 Fenacetina
32 Fluorurile
33 Glutetimida
34 Iodurile
35 Izoniazida
36 Izopropanolul
37 Kanamicina
38 Meprobamatul
39 Methotrexatul
40 Methylprylona
41 Neomicina
42 Nitrofurantoina
43 Parathionul
44 Plumbul
45 Primidona
46 Salicilaţii
47 Sărurile de litiu
48 Sărurile de fier
49 Sărurile de taliu
50 Stronţiul
51 Sulfatul de cupru
52 Sulfonamidele
53 Tiocianaţii

*Tabelul 5—6 (continuare)*

B — SUBSTANŢE CU DIALIZANŢĂ MICĂ

1 Amitriptilina
2 Carbamazepina
3 Chinidina
4 Chinina
5 Cloralhidratul
6 Clomipramina
7 Dicloretanul
8 Fenilbutazona
9 Fenotiazinele
10 Imipramina
11 Opipramolul
12 Oxifenilbutazona
13 Paraldehida
14 Sulfinpirazona
15 Tetraclorura de carbon
16 Tricloretilena

Scanned with OKEN Scanner

nol, hemodializa se adresează în special metaboliţilor toxici ai acestor substanţe, care sînt de fapt răspunzători de fenomenele toxice (Castaing şi colab., 1970 ; Gonda şi colab., 1978). De asemenea, hemodializa mai este indicată în circumstanţele cuprinse în tabelul 5—7

*Tabelul 5—7*

**Substanţe toxice care produc mai frecvent convulsii**

| | |
|---|---|
| 1 Acidul acetilsalicilic | 31 Digitalicele |
| 2 Acidul cianhidric | 32 Dinitrofenolii |
| 3 Acidul metilic | 33 Fenacetina |
| 4 Acidul nalidixic | 34 Fenilbutazona |
| 5 Aldrin | 35 Fenolul |
| 6 Amfetamina | 36 Fenotiazinele |
| 7 Aminofenazona | 37 Fluorurile |
| 8 Amitriptilina | 38 Fluoroacetatul de sodiu |
| 9 Amoniacul | 39 Formaldehida |
| 10 Anilina | 40 Fosfatul |
| 11 Antihistaminicele | 41 Hidrogenul arseniat |
| 12 Arsenul | 42 Hidrogenul fosforat |
| 13 Benzenul | 43 Hidrogenul sulfurat |
| 14 Benzina | 44 Imipramina |
| 15 Benzodiazepinele | 45 Insecticidele organoclorate |
| 16 Bioxidul de sulf | 46 Insecticidele organofosforate |
| 17 Bromura de metil | 47 Iodul |
| 18 Cadmiul | 48 Izoniazida |
| 19 Cafeina | 49 Nichel-carbonilul |
| 20 Carbamazepina | 50 Nicotina |
| 21 Cianurile | 51 Nitraţii |
| 22 Cloratul de potasiu | 52 Nitrobenzenul |
| 23 Cloratul de sodiu | 53 Plumbul |
| 24 Clordanul | 54 Resorcinolul |
| 25 Clorochina | 55 Salicilatul de metil |
| 26 Cloronaftalena | 56 Stricnina |
| 27 Codeina | 57 Sulfura de carbon |
| 28 Colchicina | 58 Taliul |
| 29 Detergenţii cationici | 59 Tetraclorura de carbon |
| 30 Dieldrin | 60 Trinitrotoluenul |

(Bartels, 1972 ; Baeyer şi colab., 1974 ; Klette, 1975 ; Dutz şi colab., 1975 ; Bleschke şi Lachhein, 1979). Contraindicaţiile hemodializei sînt : hemoragiile digestive, hemoragiile cerebrale recente, pseudohemofilia ereditară, alergia la heparină. Proporţia cazurilor de intoxicaţii acute, tratate prin hemodializă, diferă de la un grup de autori la altul, fiind cuprinsă între 0,1% (Dönhardt şi Schultz, 1972) şi 5% (Dittrich, 1967). Studii recente au arătat eficacitatea indubitabilă a hemodializei în diferite intoxicaţii şi în special în cele cu barbiturice, meprobamat, diazepoxid, metanol, etilenglicol şi altele. Dintr-un studiu efectuat pe 35 de cazuri de intoxicaţii acute cu substanţe somnifere, supuse hemodializei, din care au supravieţuit 17, Baeyer şi colab. (1974) ajung la următoarele concluzii : eficacitatea metodei este maximă în 70% din cazuri, cînd hemodializa se instituie în primele 24 de ore de la ingestia toxicului, şi numai în 20% din cazuri, cînd este aplicată mai tîrziu ; hemodializa scurtează mult perioada de stare comatoasă, chiar în intoxicaţiile severe ; indicaţiile majore ale hemodializei sînt reprezentate de intoxicaţiile acute severe, care evoluează cu insuficienţă renală acută, cu modificări electroencefalografice (microvoltaj sau perioade de linie izoelectrică) sau cu deteriorare clinică şi la care diureza forţată şi celelalte măsuri terapeutice se dovedesc ineficace ; prezenţa insuficienţei renale acute nu influenţează prognosticul cazurilor care necesită dializă. Klette (1975) consideră că hemodializa poate fi eficace şi în cazurile de intoxicaţii grave, care evoluează cu unele complicaţii ca pneumonii, infecţii ale căilor urinare, scăderea rezistenţei generale, aspirarea conţinutului gastric în căile aeriene, stopul cardiac şi respirator. Dutz şi colab. (1975) apreciază că hemodializa este cea mai bună me-



Scanned with OKEN Scanner

todă calitativă şi cantitativă de epurare a toxicelor dializabile, cu eficacitate indubitabilă în intoxicaţiile severe, unde poate fi prelungită pînă la 30 de ore sau mai mult şi chiar repetată. Gonda şi colab. (1978) recomandă hemodializa imediată în toate cazurile de intoxicaţie cu alcool metilic, în care concentraţia acestuia în sînge depăşeşte 5 mg/100 ml plasmă, cînd cantitatea de metanol ingerată depăşeşte doza minimă letală de 30 ml sau cînd există semne de acidoză sau tulburări de vedere. Bleschke şi Lachhein (1979) au constatat că prelungirea timpului de hemodializă determină eliminarea unor cantităţi mari de toxic şi în cazul substanţelor cu dializanţă mică. Prognosticul intoxicaţiei cu acid acetic este mult îmbunătăţit prin aplicarea hemodializei (Dutz şi colab., 1970 ; Rohmann şi colab., 1969). Fenotiazinele sînt mai uşor eliminate prin hemodializă decît prin diureza osmotică forţată.

*Dializa peritoneală.* Pentru grăbirea eliminării toxicelor dializabile, unii autori recomandă dializa peritoneală (Bünger, 1971 ; Luzhnikov, 1971 ; Dutz şi colab., 1972 ; Bartels, 1972 ; Arena, 1975 ; Berman, 1978). Faţă de hemodializă, dializa peritoneală are avantajul că este puţin costisitoare, nu necesită aparatură complicată şi nu comportă dificultăţi în efectuarea ei. Are însă dezavantajul de a fi mult inferioară, ca eficacitate, hemodializei. Dacă la acest dezavantaj se mai adaugă şi unele incidente şi accidente, ca reacţia peritoneală pe care o produce în unele cazuri sau pericolul de perforaţie intestinală prin stiletul-cateter (0—1,3%, după Thieller şi Dietrich, 1970), se explică de ce dializa peritoneală nu este folosită pe scară largă. În combinaţie cu diureza forţată, dializa peritoneală s-a dovedit salvatoare în unele cazuri (Bartels, 1970). Se foloseşte în special la copii, la care hemodializa este greu de aplicat şi la care suprafaţa peritoneală este proporţional mai mare decît la adult. Metoda mai este indicată şi la bătrîni (Bünger, 1971). În intoxicaţia cu barbiturice, dializa peritoneală este indicată în cazurile în care concentraţia serică este de 4—5 mg%, pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune, şi de 15 mg%, pentru cele cu durată lungă de acţiune (Bünger, 1971). Dializa peritoneală are aceleaşi contraindicaţii ca şi hemodializa, la care se mai adaugă procesele inflamatorii circumscrise ale cavităţii abdominale şi intervenţiile chirurgicale recente pe abdomen (Arena, 1975). Noi nu folosim această metodă de epurare.

*Exsanguinotransfuzia* este indicată îndeosebi în intoxicaţiile care evoluează cu hemoliză intravasculară (Dutz şi colab., 1972 şi 1975 ; Lachhein şi Hüttl, 1975) şi insuficienţă renală acută, ca şi în intoxicaţiile în care substanţa toxică realizează concentraţii mari în sînge (Klette, 1975). Metilparationul nu poate fi îndepărtat prin exsanguinotransfuzie, chiar cînd această metodă terapeutică este practicată imediat după ingestia toxicului. În intoxicaţia cu ciuperci, pentru a fi eficace, exsanguinotransfuzia trebuie deseori repetată (Larcan şi colab., 1979). Exsanguinotransfuzia a mai fost aplicată în comele toxice provocate de intoxicaţiile cu antideprimante triciclice, derivaţi de fenilbutazonă, săruri de arsenic, acid boric şi boraţi, izoniazidă, substanţe methemoglobinizante şi altele. Metoda este rar folosită în practica toxicologică, pe plan mondial.

Scanned with OKEN Scanner

*Hemoperfuzia.* Cele trei metode clasice de epurație extrarenală a toxicelor exogene, și anume diureza forțată, dializa peritoneală și hemodializa au o arie de aplicabilitate destul de restrînsă, dacă luăm în considerație criteriul eficacității lor (Vale și colab., 1975). Diureza forțată alcalină are indicație strictă în intoxicația cu fenobarbital și salicilați. Diureza forțată acidă are ca indicație majoră intoxicația cu amfetamină și chinină, iar dializa peritoneală pare să aibă eficacitate maximă în intoxicația cu săruri solubile de litiu. Noua metodă de epurare extrarenală, și anume hemoperfuzia sau hemabsorbția, cum o mai numesc unii autori (Lopuhin și colab., 1977), pare a fi superioară celor clasice. Hemoperfuzia constă în trecerea sîngelui printr-un cartuș filtrant, în care se găsește cărbune activat sau un schimbător de ioni. Primele aplicații clinice ale cărbunelui activat, pentru îndepărtarea toxicelor endogene și exogene, au fost făcute de Yatzids și colab. (1964 și 1965). Autorii au folosit hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat, pentru îndepărtarea din sînge a creatininei, acidului uric, fenolilor, guanidelor, salicilaților, barbituricelor și glutetimidei. Folosirea cărbunelui activat simplu era însă urmată de fenomene secundare importante, și anume: complicații embolice, trombocitopenie, leucopenie, fibrinopenie și hiperpirexie. Pentru îndepărtarea acestor neajunsuri, s-a trecut la învelirea granulelor de cărbune în membrane microscopice, alcătuite din diferite substanțe, ca acetatul de celuloză, colodion, colodion și albumină, nylon și polihidroxietil metacrilat (poliHEMA), un hidrogel sintetic. Actualmente se folosesc coloane sau cartușe de hemoperfuzie cu cărbune activat învelit într-un hidrogel acrilic, care păstrează proprietățile adsorbante ale granulelor de cărbune, dar înlătură fenomenele secundare (Chang și colab., 1973; Willson și colab., 1973; Gazzard și colab., 1974; Vale și colab., 1975; E. Subțirică, 1980). Suprafața mare de contact care se realizează între sînge și granulele de cărbune activat, învelite în membrana microscopică de hidrogel acrilic, face ca toxicul să fie adsorbit de acestea, în cazul în care se găsește liber în plasmă. Comparativ cu hemodializa, hemoperfuzia are foarte multe avantaje: poate fi efectuată pe o perioadă de timp mai lungă (pînă la 6 ore); aparatura necesară este mult

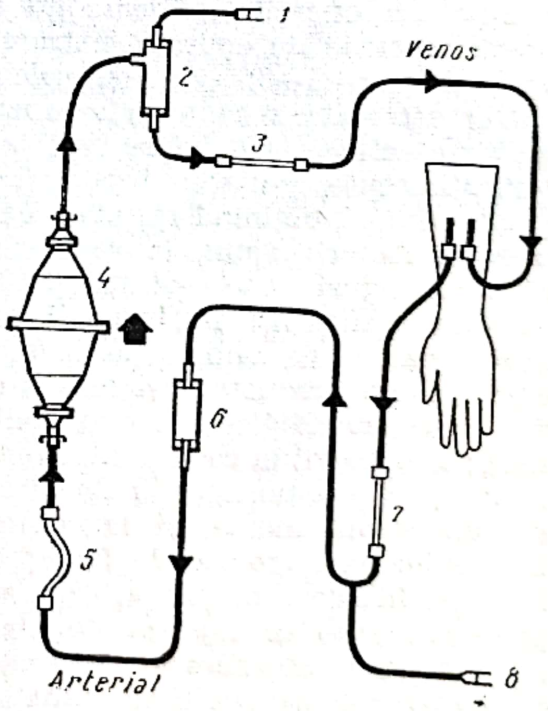


*Fig. 5—4* — Schemă de hemoperfuzie (coloană Haemocol): *1* — colaterală a circuitului pentru admisie-evacuare de lichide; *2*—capcană de aer; *3, 7* — suprafață de cauciuc pentru recoltarea probelor de sînge; *4* — coloană de perfuzie; *5* — pompă; *6* — manometru de presiune arterială; *8* — conexiune pentru injectarea automată a heparinei.

*Tabelul 5—8*

**Valorile comparative ale *clearence*-ului barbituricelor şi glutetimidei pentru diferitele metode de epurație extrarenală**

| Nr. crt. | Substanța | Diureza forțată | Diureza peritoneală | Hemodializa | Hemoperfuzia |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Barbiturice cu durată scurtă de acțiune | 5 ml/min | 10 ml/min | 20 ml/min | 50—120 ml/min |
| 2 | Barbiturice cu durată lungă de acțiune | 17 ml/min | 10 ml/min | 60 ml/min | 90—120 ml/min |
| 3 | Glutetimida | 20 ml/min | 10 ml/min | 40 ml/min | 125 ml/min |

mai simplă (fig. 5—4) ; este uşor de efectuat, nefiind nevoie de *shunt* arterio-venos ; nu perturbează echilibrul hidroelectrolitic şi acidobazic ; nu produce hemoliză. Are însă dezavantajul de a fi foarte scumpă. Experienţa hemoperfuziei cu cărbune activat este destul de limitată, dar studiile efectuate demonstrează eficacitatea deosebită a acestei metode de epurație extrarenală (tabelul 5—8). Vale şi colab. (1975) au aplicat hemoperfuzia cu cărbune activat la 6 bolnavi cu intoxicaţii acute grave cu barbiturice şi glutetimidă, obţinînd rezultate excelente. Autorii ajung la concluzia că hemoperfuzia este indicată în următoarele situaţii : la bolnavii cu semne clinice de intoxicaţie severă, cînd terapia funcţională şi de susţinere nu îmbunătăţeşte evoluţia clinică ; la bolnavii în comă toxică prelungită, cu complicaţii pulmonare grave, ca pneumonia, şi la cei cu boli pulmonare cronice de fond ; la bolnavii în comă profundă, care au prezentat stop cardiorespirator pasager şi care necesită ventilaţie mecanică. În această ultimă situaţie, eliminarea rapidă a toxicelor din organism permite stabilirea gradului leziunilor ischemice cerebrale şi decizia de a continua sau nu tratamentul reanimator, în orele sau zilele care urmează. Dintr-un studiu pe 4 cazuri de intoxicaţie acută cu hipnotice, din care trei au supravieţuit, Grabensee şi colab. (1976) ajung la următoarele concluzii : metoda este deosebit de eficace, întrucît e urmată de scăderea rapidă a concentraţiei toxicului în sînge şi de revenirea rapidă din comă, cu vindecare completă ; hemoperfuzia nu comportă complicaţii deosebite, care să-i limiteze indicaţiile (scăderea discretă a trombocitelor nu este un factor limitant). Lopuhin şi colab. (1977) au aplicat hemoperfuzia pe coloane de cărbune activat şi pe coloane de rezine schimbătoare de ioni, cu rezultate foarte bune, atît în intoxicaţiile endogene din insuficienţa hepatică, cît şi în intoxicaţiile acute exogene. Berman (1978) consideră că prin hemoperfuzie s-au lărgit mult posibilităţile de epurare extrarenală, prin această metodă putînd fi îndepărtate şi toxice nedializabile sau nesemnificativ dializabile, ca glutetimida. compuşii digitalici, unele fenotiazine şi metotrexatul. Bismuth Chollet (1979) au aplicat hemoperfuzia cu cărbune activat la 60 de bolnavi cu intoxicaţii acute cu diferite substanţe, ca barbiturice, meprobamat, digitalice, paraquat, solvenţi clorați şi aromatici, antidepresive triciclice, colchicină, pesticide şi seleniu. Autorii desprind două indi-

Scanned with OKEN Scanner

cații majore pentru hemoperfuzie, și anume : intoxicațiile cu doze masive de hipnotice și solvenți clorați, care evoluează cu stări comatoase profunde ; intoxicațiile cu mare indice de letalitate, printre care cele cu paraquat, colchicină, antideprimante triciclice, metale grele, chiar dacă concentrația plasmatică a acestora este mică în raport cu doza ingerată, cînd predomină, deci, fixarea intracelulară a toxicului. Hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat nu are practic contraindicații. În ceea ce privește accidentele și incidentele, însă, metoda nu este complet lipsită de riscuri, hemoperfuzia expunînd bolnavii la infecții și reacții pirogene mult mai frecvent decît hemodializa. Dintre schimbătorii de ioni utilizați ca adsorbanți pentru coloana de hemoperfuzie, menționăm rezina Amberlite R-004, care a fost folosită de unii autori (Trafford și colab., 1977) cu rezultate remarcabile în intoxicațiile acute cu barbiturice, glutetimidă, antideprimante triciclice și clorochină. În intoxicația experimentală cu phalloidin, hemoperfuzia cu cărbune activat și Amberlite-XAD-4 (Röckel și colab., 1976) nu a influențat însă letalitatea. Actualmente, se folosește relativ curent sistemul de hemoperfuzie „HAEMOCOL", care conține granule biocompatibile de cărbune activat, învelite într-o membrană microscopică, alcătuită din hidrogel acrilic. Hemoperfuzia cu sistemul HAEMOCOL este indicată în intoxicațiile cu barbiturice, glutetimidă, unele hipnotice nebarbiturice (methaqualone), salicilați, etclorvinol, meprobamat, tricloretanol, paracetamol (acetaminofen), paraquat, carbromal, digoxin, insecticide organofosforate, tetraclorură de carbon și toxinele din *Amanita phalloides*. După firma producătoare, sistemul adsoarbe *in vitro* și alte toxice, și anume : orphenadrin, phenformin, diphenilhidantoin, chinină, antideprimantele triciclice și tranchilizantele. Metoda se aplică și în secția de terapie intensivă a Spitalului clinic de urgență din București (dr. Z. Filipescu, dr. E. Subțirică, dr. V. Florea).

## Bibliografie


ALLAN, B. C. — *Med. J. Aust.*, 1961, **2**, 513.

ALPERT, J. J. și colab. — *J. Pediat.*, 1967, 71, 890.

ARENA, J. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 232, 1 272.

BAEYER, H. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 189.

BALAGOT, R. C. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1961, 178, 1 000.

BARTELS, O. — *Münch. med. Wschr.*, 1972, 114, 282.

BISMUTH, C., CHOLLET, A. — *Méd. et Hyg.*, 1979, 37, 3 058.

BLESCHKE, H., LACHHEIN, L. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1979, 34, 262.

BLOOMER, H. A. — *New Engl. J. med.*, 1965, 272, 1 309.

BRÄUNLICH, H. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1971, 26, 940.

CASTAING, R. și colab. — *Bordeaux méd.*, 1970, 3, 691.

CHANG, T. M. S. și colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1973, 108, 429.

CIRKSENA, W. J. și colab. — *New Engl. J. med.*, 1964, 270, 161.

CORBY, D. G. și colab. — *Pediatrics*, 1968, 42, 361.

DeMYTTENAERE, N. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 203, 885.

DITTRICH, P. — *Med. Klinik*, 1967, **62**, 542.

DÖNHARDT, A. R., SCHULTZ, A. R. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, 97, 1 755.

DUTZ, H. și colab. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1970, 25 : 1 437.

DUTZ, H. și colab. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1975, 30 : 1 175.

DVALISHVILI, E. S. și colab. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1976, 54, 127.

EFTHYMIOU, M.-L. — *Concours méd.*, 1977, 99, 7 253.

FRITZ, K. W. și colab. — *Ges. inn. Med.*, 1968, 74, 879.


Scanned with OKEN Scanner

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROAMELOR RESPIRATORII

Agresiunea chimică a căilor aeriene şi parenchimului pulmonar se produce fie direct, de către toxicele inhalate, care se găsesc în stare gagoasă sau de vapori, fie indirect, de către toxicele lichide sau solide, care au fost ingerate şi se elimină apoi prin plămîni. Gazele toxice pot irita cu predominanţă căile aeriene superioare, pe cele mijlocii sau pe cele inferioare (Gross şi colab., 1967). Gazele solubile în apă sînt reţinute de mucozităţile căilor aeriene superioare, ceea ce face ca numai o mică parte din acestea să ajungă să ia contact cu membrana alveolară. Dimpotrivă, toxicele gazoase, care se dizolvă lent sau în cantităţi nesemnificative în apă, ajung repede în alveole, lezînd membrana alveolocapilară. Această regulă este valabilă şi pentru substanţele lichide, care sînt foarte volatile. Particulele care au diametrul mai mic de 0,3 microni, pătrund în alveolele pulmonare, lezîndu-le, iar particulele mai mari se dizolvă în lichidele mucusului căilor aeriene superioare, provocînd leziuni la acest nivel (Gervais şi colab., 1970). Răspunsul inflamator din partea aparatului respirator depinde de toxicitatea gazului, de concentraţia lui în atmosfera inhalată, de durata de expunere şi de particularităţile ţesutului bronhopulmonar. Toxicele gazoase şi cele volatile hidrosolubile produc leziuni de laringo-traheo-bronşită acută, iar cele care ajung în alveole şi străpung epiteliul alveolar, ating capilarul pulmonar ; ele produc astfel edem pulmonar, pneumonie lobară şi, în unele cazuri, fibroză pulmonară interstiţială. Unele toxice lezează numai membrana alveolocapilară, reacţia acesteia traducîndu-se prin formarea de mase celulare multistratificate, susţinute de fibre argirofile (Gross şi colab., 1967). Toxicele care lezează cel mai frecvent şi în mod direct căile aeriene şi parenchimul pulmonar sînt, după statistica lui Efthymiou şi colab. (1970) : clorul, hipocloriţii, amoniacul, soda caustică, hidrogenul sulfurat, fosgenul, cimentul, vaporii diverşilor acizi (sulfuric, azotic, clorhidric, acetic etc.), vaporii de tiouree, distilaţii de petrol, tricloretilena, acetona, tetraclorura de carbon, crezolul, cianurile, oxidul de etilen, bromurile de alil şi benzil, acrilatul de metil, unele insecticide, fungicide şi erbicide, oxidul de carbon, metanul şi altele. Dintre toxicele care lezează parenchimul pulmonar, sînt de re-

Scanned with OKEN Scanner

ţinut : erbicidul paraquat, raticidul antu, tetraclorura de carbon şi tricloretilena (Pebay-Peyroula şi Nicaise, 1970). Intoxicaţiile acute cu substanţe care acţionează direct şi indirect asupra căilor aeriene şi parenchimului pulmonar generează o serie de sindroame respiratorii, şi anume : laringita şi traheobronşita acută, edemul pulmonar lezional, pneumonia chimică infectată secundar, pneumonia interstiţială difuză acută, atelectazia congestivă şi insuficienţa respiratorie acută. Leziunile bronhopulmonare şi manifestările clinice acute pot fi urmate, în unele cazuri, de complicaţii tardive, printre care bronşita cronică, scleroza pulmonară şi emfizemul pulmonar (Bogdanov şi colab., 1976).

## Laringita şi traheobronşita toxică

Sindromul constă în inflamaţia acută exsudativă şi necrotică, de diferite grade, a mucoasei laringelui, traheei şi bronhiilor, ca urmare a agresiunii chimice.

**Etiopatogenia.** Laringita şi traheobronşita acută sînt provocate de inhalarea de gaze iritante, de vapori de substanţe toxice volatile, de acizi sau baze, ca şi de unele săruri şi alţi compuşi iritanţi (tabelul 6—1). Aceste substanţe toxice atacă direct mucoasa laringiană şi traheobronşică, provocînd inflamaţie acută exsudativă, de diferite intensităţi, de la o simplă hiperemie cu edem şi exsudat inflamator sero-fibrinos, pînă la apariţia unor zone de necroză şi hemoragii. În formele severe este afectată şi mucoasa nazală. Cînd exsudatul inflamator este abundent şi cînd intervine şi spasmul

*Tabelul 6—1*

**Substanţe toxice care produc inflamaţii ale căilor aeriene superioare şi inferioare**

1 Acetona
2 Acidul acetic
3 Acidul acrilic
4 Acidul clorhidric
5 Acidul fluorhidric
6 Acidul formic
7 Acidul izopropilic
8 Acidul amilic
9 Acidul nitric
10 Acidul osmic
11 Acidul sulfuric
12 Acizii corozivi
13 Alchilbenzenii
14 Alcoolul butilic
15 Amoniacul
16 Arsina
17 Benzenul
18 Bioxidul de sulf
19 Bromul
20 Butanolul
21 Cianura de calciu
22 Clornitrobenzenul
23 Clorul
24 Clorura ferică
25 Clorura de metil
26 Clorura de zinc
27 Cromul
28 Fromaldehida
29 Hidrogenul fosforat
30 Hidrogenul seleniat
31 Hidrogenul sulfurat
32 Hidroxidul de amoniu
33 Iodul
34 Oxidul de cadmiu
35 Oxidul de calciu
36 Paraldehida
37 Pentaclorura de fosfor
38 Peroxidul de hidrogen
39 Tetraetilul de plumb
40 Tetranitrometanul
41 Toluenul
42 Trinitrotoluenul
43 Triclorura de fosfor

căilor aeriene superioare, se produce un sindrom obstructiv cu caracter asfixic. De asemenea, cînd edemul laringian este extensiv, el poate provoca sindromul asfixic prin obstrucţia acută la nivelul glotei (Grevais şi colab., 1965), ceea ce face impracticabilă intubaţia traheală.

**Diagnosticul.** Simptomele şi semnele laringitei şi traheobronşitei acute toxice se instalează fie imediat, fie după o perioadă de latenţă, variabilă ca durată de la un toxic la altul. Bolnavul are senzaţia de iritaţie laringiană, de constricţie toracică, de arsură retrosternală sau de dureri toracice, prezentînd, în acelaşi timp, tuse, iniţial seacă, apoi productivă, cu expectoraţie uneori hemoragică. În cazul cînd s-au inhalat gaze toxice iritante (de exemplu

Scanned with OKEN Scanner

clor), simptomatologia subiectivă este dominată de senzaţia de sufocare. Cînd inflamaţia acută interesează îndeosebi bronhiolele sau cînd edemul şi spasmul laringian sînt intense, se realizează tabloul clinic al asfixiei : cianoză extremă, tiraj, pierderea stării de conştienţă. Examenul clinic obiectiv al aparatului respirator pune în evidenţă modificările inflamatorii şi leziunile necrotice ale laringelui şi porţiunii superioare a traheei, raluri bronşice subcrepitante şi uneori, sibilante — cînd spasmul bronşic este accentuat. În sindromul asfixic se constată deseori linişte auscultatorie. Gradul de cianoză a tegumentelor şi mucoaselor este proporţional cu sindromul obstructiv acut, determinat fie de spasmul şi edemul laringian, fie de bronşiolita capilară acută şi bronhoconstricţie. Pe plan biologic, tulburarea de bază este hipoxemia, care nu poate fi corectată prin administrarea oxigenului la presiunea atmosferică (Beach şi colab., 1969).

**Tratamentul.** Complexitatea măsurilor terapeutice depinde de toxicul inhalat şi de gravitatea tulburărilor funcţionale pe care acesta le produce (Cara şi colab., 1970 ; Mogoş, 1978).

*Scoaterea bolnavului din mediul toxic.* Dacă în mediul contaminat în care se află bolnavul, concentraţia toxicului este mare, salvatorul trebuie să poarte obligatoriu mască. După acordarea primului ajutor, la locul accidentului, bolnavul trebuie internat în spital, pentru tratament şi supraveghere medicală, deoarece, în cazul lezării membranei alveolocapilare, riscul declanşării edemului pulmonar acut lezional este mare.

*Transportul.* În timpul transportului către spital, bolnavul trebuie aşezat în poziţie de decubit. În cazul agresiunii prin toxice volatile, este recomandabilă ventilaţia artificială, pentru grăbirea eliminării toxicelor pe cale pulmonară (Cara şi colab., 1968). Transportul pe distanţe mari face necesară prezenţa personalului calificat, pentru asigurarea unei eventuale reanimări.

*Oxigenoterapia.* Administrarea oxigenului este una din măsurile terapeutice esenţiale, care trebuie aplicată chiar la locul accidentului şi continuată în timpul transportului către spital, în camera de gardă şi în serviciul de îngrijire. Cînd administrarea pe cale endonazală nu este practicabilă, din cauza edemului inflamator al foselor nazale, se foloseşte masca de oxigen. În formele uşoare, oxigenoterapia nu este necesară, simpla scoatere din mediul toxic şi respiraţia în atmosferă nepoluată ameliorînd în cele mai multe cazuri şi destul de rapid dispneea.

*Adrenalina* se administrează numai în cazurile cu edem laringian, care evoluează rapid către obstrucţie laringiană (edem glotic) şi sindrom asfixic. Adrenalina se administrează obligatoriu în cazul în care edemul laringian este de natură alergică. Se injectează intramuscular 0,5—1 mg de adrenalină (0,5—1 ml din soluţia 1 : 1 000), în scopul reducerii hiperemiei şi hiperpermeabilităţii capilare, factorii răspunzători de apariţia edemului acut laringian şi a celui bronşic. În plus, adrenalina are şi acţiune bronhospasmolitică. La intervale de 15—20—30—60 sau 120 min. se repetă de 2—3 ori administrarea dozei, dar numai jumătate din cea iniţială. În formele rapid evolutive ale edemului laringian, adrenalina se injectează intravenos, în doză de 0,3 mg (0,3 ml din soluţia 1 : 1 000),

Scanned with OKEN Scanner

diluată în 10 ml de ser fiziologic. Adrenalina este contraindicată dacă bolnavul este asfixic, deoarece hipoxia miocardică creează condiții ca drogul să producă fibrilație ventriculară. În asemenea cazuri, pentru salvarea bolnavului trebuie practicată traheotomia și canularea traheei, cu o sondă prevăzută cu balonaș obturator.

*Corticoizii* se administrează ca antiinflamatori de elecție. Corticoizii reduc hiperemia, edemul și hipersecreția mucoasei laringo-traheo-bronșice, contribuind la dezobstrucția căilor aeriene și la prevenirea insuficienței respiratorii acute. După unii autori, îndepărtarea fenomenelor inflamatorii, consecutive agresiunii chimice a mucoasei căilor aeriene, nu ar fi suficient probată (Beach și colab., 1969). Din experiența noastră rezultă că hormonii steroizi sînt întotdeauna utili, chiar dacă este vorba de leziuni chimice, deși în aceste cazuri rezultatele sînt mai puțin spectaculoase decît în inflamațiile de altă natură. În cazurile severe, administrăm intravenos o doză inițială de 100—200 mg hemisuccinat de hidrocortizon, urmată de doze discontinue, de 50—100 mg, la intervale regulate, pînă la doza totală de 0,5—1 g în 24 de ore. Dacă bronhospasmul este sever, doza de hemisuccinat de hidrocortizon se administrează în perfuzie intravenoasă continuă. După 24—48 de ore se continuă cu preparate orale, în doze de 30—40 mg prednison sau, dacă bolnavul are dificultăți de deglutiție, cu prednisolon acetat, în suspensie apoasă injectabilă, în doză de 25—50 mg (1—2 fiole supercortisol), intramuscular, timp de 3—4 zile. Ulterior, doza se scade treptat, în așa fel încît corticoterapia să se suprime în alte 3—4 zile.

*Bronhospasmoliticele.* Cînd bronhospasmul nu cedează rapid la administrarea oxigenului, administrăm droguri bronhodilatatoare. Dintre acestea, preferăm aminofilina, în doză de 480—720 mg (2—3 fiole de Miofilin), în injecții intravenoase lente, la intervale de 8—12 ore sau în perfuzie continuă intravenoasă, dizolvînd substanța în ser glucozat 5% — o fiolă în 250 ml —, care se perfuzează în ritm de 25—30 de picături/min. În afară de aminofilină, Cara și colab. (1970) recomandă administrarea, locală sau generală, de izoprenalină (Novodrin, Aludrin, Bronhodilatin) și orciprenalină (Alupent, Asmopent, Novasmasal). Se mai poate folosi și fenoterolul (Berotec), bronhospasmolitic beta-adrenergic.

*Antibioticele.* Cînd tusea devine productivă și cînd bănuim o infecție bacteriană, administrăm antibiotice. În majoritatea cazurilor, folosim monoterapia antibiotică, în ordinea preferinței, cu : ampicilină, 2—4 g/zi sau tetraciclină, 2 g/zi sau cotrimoxazol (Septrin, Biseptol), 3 tablete/zi, doxiciclină (Vibramycin), 100 mg/zi sau metaciclină (Rondomycin), 600 mg/zi, timp de 4—5 zile, la nevoie, mai mult. Cînd suprainfecția bacteriană tinde la formarea de focare bronhopneumonice, administrăm penicilină, 3 200 000 u/zi, asociată cu oxacilină, 4 g/zi, la care se adaugă fie kanamicină, 1 g/zi sau gentamicină (80 mg intramuscular, la 12 ore).

*Calmante ale tusei și fluidifiante ale secreției bronșice.* Cînd tusea este supărătoare, administrăm Codenal, 3—4 tablete/zi sau *noscapinium chloratum* (Tusan), în doză de 50—60 mg (5—6 tablete) pe zi sau alte

antitusive. Pentru fluidificarea secreţiilor bronşice, administrăm, la nevoie, bromhexin (Bisolvon), în doză de 12—16 mg (3—4 tablete) pe zi, timp de 8—12 zile.

## Edemul pulmonar acut

Este un sindrom de gravitate majoră, în cadrul tulburărilor respiratorii provocate de toxice, care constă în acumularea de lichid de edem în interstiţiul pulmonar şi în lumenul alveolar, ca urmare a alterării permeabilităţii membranei alveolocapilare şi a tulburărilor hemodinamice provocate de toxice.

**Etiopatogenia.** Toxicele care produc mai frecvent, pe cale directă sau indirectă şi prin mecanisme diferite, edem pulmonar acut sînt cuprinse în tabelul 6—2. În statistica noastră (Mogoş şi colab., 1977), compuşii care au produs cel mai frecvent edem pulmonar au fost : insecticidele organofosforate, nichel-carbonilul, amoniacul, oxidul de carbon şi alte gaze toxice. După Goulon şi colab. (1970), edemul pulmonar pe care-l întîlnim în intoxicaţiile acute poate fi hemodinamic, lezional, mixt şi prin mecanisme incomplet cunoscute pînă în prezent.

*Tabelul 6—2*

**Substanţe toxice care produc edem pulmonar**

| | |
|---|---|
| 1 Acidul acetic | 22 Etilenglicolul |
| 2 Acidul clorhidric (gazos) | 23 Etilenclorhidrina |
| 3 Acidul fluorhidric | 24 Fenilbutazona |
| 4 Acidul sulfuric | 25 Fierul |
| 5 Acizii corozivi | 26 Fluorul |
| 6 Acroleina | 27 Formaldehida |
| 7 Amoniacul | 28 Fosgenul |
| 8 Anhidrida sulfurică | 29 Hidrogenul fosforat |
| 9 Antalcolul | 30 Hidrogenul seleniat |
| 10 Antu | 31 Hidrogenul sulfurat |
| 11 Barbituricele | 32 Iodul |
| 12 Benzina | 33 Insecticidele organoclorate |
| 13 Bioxidul de sulf | 34 Insecticidele organofosforate |
| 14 Bromul | 35 Meprobamatul |
| 15 Bromura de metil | 36 Nichel-carbonilul |
| 16 Cadmiul | 37 Oxidul de azot |
| 17 Clorul | 38 Oxidul de cadmiu |
| 18 Cloralul | 39 Permanganaţii |
| 19 Cloropicrina | 40 Taliul |
| 20 Diclorhidrina | |
| 21 Dimetilsulfatul | |

*Edemul pulmonar hemodinamic* este provocat de creşterea presiunii capilare pulmonare, în absenţa oricărei leziuni structurale a peretelui alveolar. El se caracterizează prin : creşterea presiunii din atriul stîng peste 30 mmHg ; creşterea presiunii din artera pulmonară şi capilarele pulmonare mult peste limitele normale ; păstrarea intactă a celulelor alveolare şi membranei bazale a acestora ; conţinutul proteic scăzut al lichidului de edem (0,30 g : 1 000 ml) şi absenţa de fibrină. Lichidul de edem este de culoare roz, bogat în hematii, din cauza microatelectaziilor hemoragice. Volumul capilarelor pulmonare este crescut. Formarea edemului este progresivă. Acest tip de edem are ca mecanism principal de producere o supraîncărcare lichidiană în cursul tratamentului cu lichide volumice, introduse parenteral. După Duroux şi colab. (1970), factorii care intervin în determinismul edemului pulmonar hemodinamic, din intoxicaţiile acute sînt : supraîncărcarea masivă şi rapidă, care depăşeşte 50% din volumul sanguin total, cu lichide volumice (sînge, plasmă, albumină umană, dextrani, gelatine modificate) sau cu soluţii hipertonice ; asocierea unor factori ca : anuria, insuficienţa cardiacă stîngă, boala mitrală, hipervolemia cronică persistentă, supradozajul de corticoizi, fenilbutazonă şi sodiu ; folosirea unor medicamente ca anestezicele, neurolepticele, betaadrener-

Scanned with OKEN Scanner

gicele şi deprimantele sistemului nervos central, care provoacă o vasodilataţie arteriolară pulmonară ; perfuzia de vasopresoare care, prin redistribuirea lichidelor circulaţiei sistemice, încarcă mica circulaţie, mai puţin sensibilă la acţiunea acestor droguri. Edemul pulmonar de tip hemodinamic se întîlneşte în intoxicaţiile cu meprobamat (Mollaret şi colab., 1961 ; Gaultier şi colab., 1968), barbiturice (Ibe şi colab., 1970 ; Goulon şi colab., 1970), etilenglicol (Joly şi colab., 1967) şi alte toxice.

*Edemul pulmonar lezional* este provocat de trecerea plasmei din capilarele pulmonare în alveole, datorită leziunilor celulelor alveolare, care sînt desprinse de pe membrana bazală şi necrozate sub acţiunea directă sau indirectă a toxicelor. Spre deosebire de cel hemodinamic, edemul pulmonar lezional se caracterizează prin : păstrarea presiunii din atriul stîng sub 12 mmHg ; păstrarea presiunii din atriul stîng sub 12 mmHg ; păstrarea presiunii, debitului şi volumului sanguin pulmonar în limite normale sau uşor scăzute ; alterarea constantă a epiteliului alveolar ; concentraţia crescută a proteinelor în lichidul de edem (30—80 g : 1 000 ml), cu prezenţa fibrinei în lichidul de edem. Lichidul de edem este de culoare albicioasă, deoarece conţine puţine hematii. Formarea edemului este rapidă, explozivă. Septurile alveolare sînt alterate, iar difuziunea CO este anormală. Volumul capilarelor diminuează. Se constată prezenţa unui accentuat efect de *shunt*. Din multitudinea de toxice care produc leziuni ale membranei alveolocapilare şi edem pulmonar, vom reţine cîteva exemple. Oxiclorura de carbon sau fosgenul produce leziuni atît la nivelul mucoasei bronşice, cît şi la nivelul alveolelor. Toxicul determină vasodilataţie pulmonară intensă, atît prin excitaţia vagului, cît şi prin acţiunea caustică locală asupra celulelor. La numai două ore de la expunere, apar leziuni histologice, caracterizate prin necroza epiteliului bronhiolelor terminale şi prin alterarea celulelor alveolare (Goulon şi colab., 1970). Clorul atacă direct surfactantul alveolar provocînd leziuni ale peretelui alveolar (Gervais şi colab., 1965). Leziunile interesează atît căile aeriene superioare, cît şi parenchimul pulmonar (Beach şi colab., 1969). Bromul produce, ca şi clorul, leziuni ale căilor aeriene şi ale peretelui alveolar. În cazurile fatale, s-a constatat că leziunile parenchimului pulmonar sînt difuze şi intense, fiind reprezentate de o alveolită hemoragică (Champeix şi colab., 1970). Capilarele interalveolare sînt dilatate, pline cu hematii, unele prezentînd rupturi prin care lasă să se scurgă sînge în lumenul alveolar. Reţeaua de capilare prezintă, pe alocuri, microtromboze. Amoniacul determină leziuni caustice acute ale mucoasei căilor aeriene superioare şi membranei alveolocapilare cu edem pulmonar interstiţial şi alveolar. Robbins şi Ware (1964) au semnalat edemul pulmonar acut prin acţiunea toxică directă a fumului de teflon. Au mai fost comunicate cazuri de edem pulmonar în intoxicaţia cu litiu (Cordasco şi colab., 1965), în intoxicaţia cu cadmiu (Kleinfeld, 1965) şi cu produşi antiruginoşi (Sobesky, 1965). Intoxicaţia cu bioxid de sulf determină iritaţia căilor aeriene superioare, mijlocii şi inferioare, iar în cazurile grave, edem pulmonar acut lezional (Dyan şi colab., 1977). Deseori, intoxicaţiile acute sînt urmate de instalarea lentă, în cîţiva ani, a

Scanned with OKEN Scanner

leziunilor de fibroză interstiţială şi de bronhopneumopatie obstructivă severă, legată de o fibroză bronşiolară obliterantă şi extensivă (Bientz şi Bignon, 1978). Bioxidul de azot provoacă leziuni endoteliale, care permit transsudarea de lichid, mai întîi în interstiţiul pulmonar şi apoi, în alveole, în funcţie de severitatea intoxicaţiei, activitatea surfactantului alveolar fiind perturbată secundar, după producerea edemului (Lamotte şi colab., 1968 ; Largan şi colab., 1970 ; Dowell şi colab., 1971). O serie de toxice, printre care alfa-nafltiltioureea (ANTU) şi paraquatul, atacă indirect parenchimul pulmonar, prin metaboliţii lor. Alfa-naftiltioureea ar leza membrana alveolocapilară la animalul de experienţă, prin hidrogenul sulfurat pe care-l eliberează în cursul biotransformării ei (Petit şi colab., 1970). În intoxicaţia cu paraquat, se presupune că toxicul lezează întîi celulele alveolare, care elaborează surfactantul alveolar. Distrugerea surfactantului atrage după sine transsudaţia intraalveolară, apariţia edemului pulmonar alveolar, blocarea căilor aeriene terminale şi apariţia zonelor de emfizem (Gardiner, 1972). Urmează procesul de reparare, care include fibroza şi proliferarea epiteliului alveolar, cu tulburările funcţionale grave consecutive.

*Edemul pulmonar toxic mixt.* Unele toxice produc edem pulmonar acut atît prin lezarea pereţilor alveolari, cît şi prin mecanisme hemodinamice. Astfel, tetraclorura de carbon atacă atît parenchimul pulmonar, cît şi miocardul, indiferent de calea de pătrundere a acesteia în organism (respiratorie sau digestivă). Studiile experimentale au arătat că tetraclorura de carbon provoacă, în parenchimul pulmonar, edem focal perivascular, atelectazie şi hemoragie (Gould şi Smuckler, 1971). Aceste leziuni au la bază modificări infrastructurale ale pneumocitelor, membranei bazale, precum şi ale capilarelor (agregare trombocitară intracapilară, cu formare de trombi murali şi depozite intraalveolare de fibrină). Leziuni asemănătoare provoacă şi alte toxice cu liposolubilitate mare, ca solvenţii lacurilor pentru lustruit mobila, distilaţii de petrol şi posibil, hidrocarburile halogenate cu acţiune anestezică. Tetraclorura de carbon este însă şi un toxic miocardic, intervenind astfel şi prin veriga hemodinamică în determinismul edemului pulmonar. Solvenţii organici cloraţi, eliminîndu-se pe cale respiratorie, lezează membrana alveolocapilară, dar totodată exercită şi o acţiune toxică miocardică. Astfel, în cursul intoxicaţiei cu tricloretilenă, fie prin inhalaţie, fie prin ingestie, edemul pulmonar acut se produce atît prin leziunea peretelui alveolar, cît şi a miocardului (Goulon şi colab., 1970). În intoxicaţia cu oxid de carbon, modificările parenchimului pulmonar, decelabile radiologic, sînt prezente în 30% din cazuri (Sone şi colab., 1974). Modificările pulmonare, printre care şi edemul pulmonar, sînt atribuite în primul rînd hipoxiei prelungite şi în al doilea rînd, acţiunii directe a oxidului de carbon asupra membranei alveolocapilare. Aceşti factori modifică permeabilitatea capilară şi provoacă edemul pulmonar, care se poate instala în prima zi de evoluţie a intoxicaţiei cu oxid de carbon (Kittredge, 1971). Un alt factor este reprezentat de leziunile hipoxice miocardice, constant prezente în intoxicaţiile severe cu oxid de carbon şi care pot determina insuficienţă miocardică acută.

Scanned with OKEN Scanner

*Edemul pulmonar toxic prin mecanisme diferite.* Edemul pulmonar provocat de intoxicația cu substanțe organofosforice are un mecanism cu totul aparte. Alveolele pulmonare, ductele alveolare și, în general, sacii alveolari sînt invadați mai mult de secreția bronșică decît de exsudatul inflamator, prin alterarea membranei alveolocapilare. Studii experimentale, efectuate de Astolfi și colab. (1970), au arătat că leziunea principală este localizată la nivelul bronhiilor și bronhiolelor. Această leziune se manifestă printr-o producție exagerată de mucus (hipersecreție colinergică) și o importantă descuamație a epiteliului bronșic, care obstruează — fie parțial, fie total — lumenul mai multor bronhii și bronhiole, producînd zone mari de atelectazie. Se pare că aceste leziuni se datorează acțiunii stimulante a pesticidului asupra sistemului parasimpatic și leziunilor celulelor mucipare ale epiteliului bronșic. În determinismul edemului pulmonar din intoxicația cu compuși organofosforici mai intervine și insuficiența contractilă miocardică. Mecanismul edemului pulmonar acut care apare în intoxicația cu metadonă rămîne incomplet elucidat (Schaaf și colab., 1973), fiind incriminați o serie de factori, ca : hipersensibilizarea, neurotoxicitatea, efectul toxic direct al drogului asupra capilarelor pulmonare, hipoxia etc. Metaqualonul produce creșterea permeabilității capilarelor pulmonare și edem pulmonar, uneori unilateral (Oh și colab., 1978). Edemul pulmonar necardiogenic, care apare în intoxicația cu salicilați, se produce prin mecanisme încă necunoscute (Granville-Grossmum și Sargenat, 1960 ; Davis și Burch, 1974 ; Hrnicek și colab., 1974). Una din teorii încearcă să explice edemul pulmonar prin acțiunea salicilaților asupra sistemului nervos, pornindu-se de la observația potrivit căreia cazurile fatale de intoxicații cu salicilați sînt legate de atingerea concentrației critice a toxicului la nivelul sistemului nervos central (Hill, 1973). Edemul pulmonar este o complicație potențial fatală a intoxicației cu salicilați, întîlnită rar în clinica noastră.

**Simptome și semne.** Edemul pulmonar din intoxicațiile acute îmbracă tablouri clinice foarte variate, datorită mecanismelor de producere, diferite de la o substanță toxică la alta. În intoxicația cu fosgen și în cea cu clor, edemul pulmonar se instalează în formele comune, care evoluează în trei faze : faza de iritație a mucoasei oculare și mucoasei căilor aeriene superioare ; faza de falsă remisiune, care durează de la 6—18 ore pînă la 24—36 ore ; faza de edem pulmonar, care se declanșează de obicei brusc, la reluarea activității fizice. În intoxicația cu amoniac, edemul pulmonar poate să apară la cîteva ore sau zile de la agresiunea chimică. În seria cazurilor studiate de noi, edemul pulmonar s-a instalat chiar după 48—72 de ore de la inhalarea vaporilor de amoniac. În intoxicația cu compuși organofosforici, edemul pulmonar se caracterizează clinic prin instalare rapidă, în cîteva minute, și dispariție tot atît de rapidă, sub efectul atropinizării. Edemul pulmonar din intoxicația cu nichel carbonil are un tablou clinic particular. În cazurile pe care le-am tratat la Spitalul clinic de urgență al municipiului București, edemul pulmonar a fost cu predilecție interstițial, a cuprins ambii plămîni și a evoluat trenant, timp de 10—12 zile, în contextul unei

Scanned with OKEN Scanner

simptomatologii complexe, în care predominau alterarea stării generale, adinamia, astenia, dispneea, polipneea şi, în general, fenomenele de insuficienţă respiratorie. Imaginile radiologice au constat în opacităţi cu aspect de fulgi de zăpadă, cele mai multe confluente, distribuite atît la vîrf şi în regiunea hilurilor, cît şi la baza plămînilor, ceea ce preta la confuzia cu bronhopneumonia. În intoxicaţia cu paraquat, edemul pulmonar se instalează tardiv, iar insuficienţa respiratorie survine după 9—12 zile de la ingestia toxicului (Bullivant, 1966). Nu se cunoaşte exact doza de paraquat care provoacă leziunile caracteristice de la nivelul plămînului. Cînd apare insuficienţa respiratorie, bolnavul prezintă dispnee, cianoză şi, ca semne de edem pulmonar acut, cantităţi mari de spută serosanguinolentă (Gardiner, 1972). În intoxicaţia cu oxid de carbon, deşi edemul pulmonar este predominant alveolar, cantitatea de exsudat inflamator nu este atît de abundentă încît să ajungă în căile respiratorii superioare şi să se scurgă pe cale oronazală, aşa cum se întîmplă în edemul pulmonar provocat de compuşii organofosforici. De aceea, în mai mult de jumătate din cazuri, edemul pulmonar se exprimă numai radiologic, prin imagini caracteristice, bilaterale, mai rar unilaterale (Goulon şi colab., 1970). Durata edemului este variabilă, de la cîteva ore la cîteva zile. La bolnavii în comă profundă, ralurile crepitante lipsesc din cauza amplitudinii respiratorii reduse sau pot fi mascate de încărcarea traheobronşică ; de unde rezultă că e necesară repetarea radiografiilor pulmonare.

**Tratamentul.** Aşa cum am arătat, mecanismul principal de producere a edemului pulmonar acut toxic este reprezentat de lezarea pereţilor alveolari de către toxice. Cu excepţia cîtorva intoxicaţii, cum sînt cele cu meprobamat, somnifere şi alte cîteva, în majoritatea cazurilor, edemul pulmonar acut este de tip lezional, fapt de care trebuie să se ţină seama în alegerea măsurilor terapeutice, care se cer instituite cu maximum de urgenţă.

*Scoaterea bolnavului din mediul toxic.* În cazul edemului pulmonar provocat de inhalarea de substanţe toxice, salvatorul care scoate bolnavul din mediul toxic trebuie să poarte mască, dacă concentraţia toxicului depăşeşte cu mult concentraţia maximă admisă.

*Repausul fizic* este obligatoriu în toate cazurile, chiar şi în formele uşoare, cel puţin 48 de ore şi sub supraveghere medicală continuă, deoarece efortul fizic, uneori fie şi minim (mersul pe jos şi chiar poziţia ortostatică) poate declanşa sau agrava edemul pulmonar. Bolnavul trebuie aşezat pe o targă şi transtat la spital, unde va rămîne în repaus absolut la pat, chiar dacă inhalarea toxicului nu a fost urmată de apariţia imediată a semnelor de edem pulmonar. Efortul fizic în primele 48 de ore poate fi fatal în unele cazuri.

*Evacuarea conţinutului gastric.* La bolnavii care au ingerat substanţe ce se elimină prin plămîni şi care, prin lezarea membranei alveolocapilare pot determina edem pulmonar, golirea stomacului prin vărsături său spălătură gastrică trebuie făcută imediat, în scop preventiv. Dacă bolnavul a ingerat cantităţi mari de distilaţi de petrol, aceştia trebuie ori-

Scanned with OKEN Scanner

cum evacuaţi, dar nu prin provocarea de vărsături, ci prin spălătură gastrică cu sifonaj (vărsăturile condiţionează aspiraţia distilaţilor de petrol în arborele traheobronşic şi provocarea pneumoniei chimice). Pentru a se evita declanşarea vărsăturilor prin introducerea sondei gastrice, se va proceda la anestezia fundului gîtului, prin badijonări repetate cu un tampon de tifon îmbibat în xilină, soluţie 4%, după care se va introduce sonda gastrică.

*Administrarea de antidot.* Spre deosebire de orice altă intoxicaţie, edemul pulmonar din intoxicaţia cu compuşi organofosforici nu cedează decît la administrarea de antidot: atropină, intravenos, în doză iniţială de minimum 5 fiole, repetată la nevoie, şi Toxogonin sau Pirangyt, intramuscular sau intravenos, în doză de 1—2 fiole, repetată la nevoie. Pentru a se păstra vena puncţionată se instalează o perfuzie cu glucoză, soluţie 5%, vena va putea fi folosită pentru administrarea în continuare de atropină, în doze variabile şi la intervale variabile, de 5—10—15—20 min., de la caz la caz. Administrarea de antidot este obligatorie şi în alte intoxicaţii cu substanţe pentru care există antidot specific (capitolul 4).

*Oxigenoterapia* se instituie imediat, dacă se poate chiar la locul accidentului, deoarece hipoxemia şi hipoxia pulmonară sînt factori de creştere a permeabilităţii capilare, care pot contribui la agravarea edemului pulmonar. Cînd calea nazală este permeabilă, oxigenul se administrează prin intermediul unei sonde nazofaringiene, plasată în faringele superior. Cînd mucoasa nazală este edematiată, ca urmare a agresiunii chimice, sonda nazofariniană trebuie înlocuită cu o mască de oxigen. Oxigenoterapia se continuă pînă la dispariţia completă a hipoxemiei şi cîteva zile după dispariţia semnelor de edem pulmonar. Edemul pulmonar interstiţial din intoxicaţia cu oxid de carbon, care a fost decelat radiologic, se tratează prin oxigenoterapie hiperbară. Introducerea bolnavului în barocameră este însă contraindicată în cazul edemului pulmonar alveolar asfixiant.

*Emisiunea de sînge* este una din măsurile terapeutice esenţiale, care trebuie instituită imediat, în edemul pulmonar acut toxic, cu excepţia celui din intoxicaţia acută cu compuşi organofosforici şi intoxicaţiile acute care evoluează cu şoc. Cantitatea de sînge sustras circulaţiei venoase de întoarcere, prin puncţie venoasă efectuată cu un ac de calibru mai mare sau prin flebotomie, trebuie să fie de minimum 500 ml sau chiar 700 ml, după Faure şi colab. (1970). Emisiunea de sînge este eficace, deşi presiunea capilară pulmonară este în limite normale.

*Corticoterapia.* Administrarea de corticoizi, iniţial intravenos şi ulterior pe cale orală, are ca scop înlăturarea hiperpermeabilităţii capilare, prin acţiunea antiinflamatorie a hormonilor steroizi. Se administrează o doză iniţială de 100—200 mg hemisuccinat de hidrocortizon intravenos, după care se instalează o perfuzie de 250 ml ser glucozat izotonic 5%, în care se introduc 200—300 mg hemisuccinat de hidrocortizon şi care se perfuzează timp de 2—3 ore, în ritm de 16 picături/min. Doza se repetă, la nevoie, de 3—4 ori în 24 de ore. În formele severe doza poate fi de 1 g/24 de ore sau chiar mai mult. După îndepărtarea fenomenelor de edem pulmonar alveolar, corticote-

Scanned with OKEN Scanner

rapia se continuă pe cale orală, în dozele uzuale, pentru combaterea edemului pulmonar interstiţial rezidual şi împiedicarea procesului de fibroză pulmonară. Noi recomandăm corticoterapia în toate cazurile de intoxicaţii cu substanţe care lezează parenchimul pulmonar, dar măsura în care aceasta este eficace nu este încă stabilită la ora actuală, problema fiind controversată.

*Antibioterapia.* Pentru prevenirea bronhopneumoniei, se administrează penicilină G în doză de 1 200 000 u/24 de ore, timp de 5—6 zile, la care se adaugă cotrimoxazol, 2 tablete pe zi. Dacă infecţia bronhopulmonară s-a produs, antibioterapia trebuie reconsiderată în funcţie de examenul bacteriologic al sputei. Cînd acesta este neconcludent, putem recurge la asociaţia oxacilină 4 g/zi+kanamicină 1 g/zi sau la alte asociaţii.

*Aerosolii.* Unii autori (Faure şi colab., 1970) recomandă aerosoli cu izoprenalină (Novodrin, Aludrin), pentru combaterea bronhospasmului, cu corticoizi şi antibiotice, 4—6 şedinţe în prima zi şi 4 şedinţe în cea de-a doua zi, pentru combaterea fenomenelor inflamatorii locale şi infecţiilor supraadăugate.

*Administrarea de tonicardiace* este indicată în cazurile de edem pulmonar hemodinamic sau cu patogenie mixtă, la care participă şi un grad de insuficienţă miocardică. Se aplică digitalizarea rapidă, cu doze strict individualizate, în funcţie de natura toxicului şi de gradul de excitabilitate miocardică, folosind desacetillanatosidul C (Deslanosid, Cedilanid D), digoxina sau Lanatosidul C. Cînd nu există restricţii privind digitalizarea, se administrează intravenos o doză iniţială de 0,8 mg Deslanosid (2 fiole a 0,4 mg) sau 1 mg Digoxin (2 fiole a 0,5 mg) sau 0,8 mg Lanatosid C (2 fiole a 0,4 mg). Se continuă apoi digitalizarea cu unul din cele trei preparate: Deslanosid 0,2 mg, la intervale de 2 ore sau 0,4 mg, la intervale de 4 ore, pînă la doza totală de 1,6 mg; Digoxin 0,25 mg, la intervale de 2—4 ore, pînă la doza totală de 1,5 mg; Lanatosid C 0,2 mg, la intervale de 2 ore, sau 0,4 mg, la intervale de 4 ore, pînă la doza totală de 1,6 mg. În următoarele 24—48 de ore, digitalizarea se continuă cu doza de întreţinere, folosind preparatele orale de digitalice sau cele intravenoase, în funcţie de caz.

*Respiraţia artificială.* La locul accidentului, la domiciliul bolnavului sau în timpul transportului acestuia spre spital, se aplică respiraţia gură la gură sau ventilaţia mecanică cu un dispozitiv de respiraţie artificială acţionat manual, cu care sînt înzestrate trusele de urgenţă ale ambulanţelor Salvării. În spital, în formele severe, se aplică ventilaţia mecanică asistată sau controlată, cu sau fără presiune pozitivă, continuă sau intermitentă, în funcţie de caz. Scăderea tensiunii arteriale maxime sub 80 mmHg, accentuarea cianozei, scăderea $SaO_2$ sub 50%, creşterea $PaCO_2$ peste 50 mmHg şi prezenţa acidozei metabolice (bicarbonaţii plasmatici reali sub 20 mEq/litru) sînt elemente indicatoare ale insuficienţei respiratorii grave. Prezenţa a numai două dintre aceste modificări obligă la instituirea ventilaţiei mecanice controlate, în scopul îmbunătăţirii hematozei.

*Diureticele* se administrează numai în cazurile în care nu există pericolul instalării şocului exotoxic. Furosemidul se administrează intra-



Scanned with OKEN Scanner

venos lent, timp de 1—2 min., în doză inițială de 40 mg (2 fiole), care se repetă, de la caz la caz, după 1—2 ore. Efectul diuretic se instalează rapid, după numai 10—15 min. de la injecția intravenoasă, atingînd maximum după 1—2 ore, cînd diureza poate să ajungă la valori de 2—3 litri sau chiar mai mult, în interval de 3—4 ore. Cînd edemul pulmonar se resoarbe greu, ralurile persistînd mai multe zile, se continuă administrarea de furosemid, în doză de 20 mg la 4—6—8 ore, timp de 24 de ore, după care, la nevoie, se continuă administrarea diureticului pe cale orală. Acidul etacrinic se administrează în doză inițială de 50 mg intravenos, doză care se repetă, la nevoie, după 2 ore. În cazurile grave, doza inițială poate fi 100 mg.

*Ce nu trebuie făcut.* Administrarea morfinei este total contraindicată. În edemul pulmonar acut din intoxicația cu oxid de carbon, unii autori recomandă perfuzia controlată a unei asociații de prometazină, clorpromazină și petidină, care ar scurta evoluția edemului pulmonar, făcîndu-l să dispară în cîteva ore (Lemaire și colab., 1973). Oxigenoterapia hiperbară este contraindicată, deoarece nu se poate asigura, la nevoie, ventilația mecanică a bolnavului. În plus, inhalarea de oxigen pur poate accentua leziunile membranei alveolocapilare și înrăutăți evoluția edemului pulmonar acut (Pariente și colab., 1970).

## Pneumopatiile acute chimice

Majoritatea toxicelor gazoase provoacă leziuni ale parenchimului pulmonar, care interesează toate structurile acestuia : surfactantul alveolar, celulele alveolare, capilarele septului interalveolar, arteriolele și venulele pulmonare, bronhiolele terminale și chiar interstițiul pulmonar. În noțiunea de pneumopatie acută chimică sînt incluse o varietate de leziuni, de cele mai multe ori combinate, a căror particularitate histopatologică este strîns legată de natura chimică a toxicului și de mecanismul prin care acesta agresionează structurile parenchimului pulmonar. Pneumopatiile acute chimice survin și în unele intoxicații cu substanțe care pătrund în organism pe cale digestivă și care se elimină prin plămîni sau care acționează indirect.

**Etiopatogenia.** Toxicele care pot provoca pneumonia chimică sînt cuprinse în tabelul 6—3. Ingestia, inhalația sau aspirația accidentală sau voluntară de petrol (Tolot și colab., 1964), benzină (Boucher și colab., 1951), kerosen (Baldachin și Melmed, 1964 ; Truffa și Montalenti, 1969) produc leziuni ale parenchimului pulmonar, care interesează atît pe-

*Tabelul 6—3*

**Substanțe toxice care produc pneumopatie acută chimică**

| | |
|---|---|
| 1 Acroleina | 13 Hidrogenul sulfurat |
| 2 Amoniacul | 14 Kerosenul |
| 3 Benzina | 15 Manganul |
| 4 Beriliul | 16 Motorina |
| 5 Bioxidul de sulf | 17 Pentaoxidul de vanadiu |
| 6 Cadmiul | 18 Sărurile de uraniu |
| 7 Cetonele | 19 Tetraoxidul de osmiu |
| 8 Clorul | 20 Vaporii de acizi minerali |
| 9 Clorura de zinc | 21 Vaporii de mercur |
| 10 Compușii organofosforici | 22 Vaporii nitroși |
| 11 Formaldehida | |
| 12 Formolul | |

Scanned with OKEN Scanner

retele alveolar (alveolita exsudativă acută, uneori, hemoragică), cît şi interstiţiul pulmonar (pneumonia interstiţială difuză). Leziunile sînt provocate de acţiunea toxicului asupra surfactantului şi pereţilor alveolari, cu reacţie consecutivă interstiţială. În formele severe, se produc leziuni necrotice ale parenchimului pulmonar şi suprainfecţie, care conduc la abcedare (Tolot şi colab., 1964 ; Buttaro şi colab., 1967). Unii agenţi chimici anorganici, care sînt inhalaţi în mediul industrial (vaporii nitroşi, anhidrida sulfuroasă, beriliul, cadmiul, manganul etc.) produc leziuni acute, subacute şi cronice ale parenchimului pulmonar (Paterni, 1968). Vaporii nitroşi, în compoziţia cărora intră în primul rînd bioxidul de azot şi pentaoxidul de azot, produc bronhopneumopatie toxică atît prin acţiunea lor caustică directă asupra bronhiolelor, cît şi prin dezorganizarea surfactantului (Larcan şi colab., 1970). Anhidrida sulfuroasă sau bioxidul de sulf provoacă leziuni îndeosebi la nivelul bronhiolelor (Paterni, 1968), ca şi leziuni acute alveolare. Intoxicaţiile subacute şi cronice, provocate de bioxidul de sulf, evoluează în majoritatea cazurilor spre bronhopneumopatie obstructivă cronică (Bientz şi Bignon, 1978). Berilioza acută se caracterizează anatomic prin inflamaţie acută exsudativă endoalveolară şi prin infiltrat celular interstiţial. În unele cazuri, inflamaţia evoluează către cronicizare, printr-un proces de „carnificare". Intoxicaţia acută cu vapori de cadmiu se însoţeşte de inflamaţia acută a arborelui bronşic şi parenchimului pulmonar, iar intoxicaţia subacută provoacă pneumonie interstiţială cu un intens infiltrat histiocitar localizat predominant în septurile interalveolare. Pneumonia manganică survine la muncitorii care lucrează cu mangan, ca de exemplu în uzinele de pile electrice. Manganul poate determina pneumonie acută chimică fatală, fără infecţie suprapadăugată, cînd particulele inframicronice din aerul inspirat se găsesc în concentraţie mare. Compuşii cei mai periculoşi sînt bioxidul şi protoxidul de mangan. Din punct de vedere morfopatologic, este vorba de o alveolită pneumonică banală, în care alveolele sînt umplute cu un exsudat fibrinoleucocitar. Manganul, în stare de particule fine, provoacă o reacţie specifică la nivelul ţesutului pulmonar, caracterizată prin infiltrat monocitar intens şi edem pulmonar rapid, mortal (Dervillée şi colab., 1966). Acrilaldehida (acroleina), subprodus în industria petrochimică, provoacă leziuni congestive şi hemoragice ale parenchimului pulmonar, ajungînd pînă la infarctizări şi focare bronhopneumonice (Catilina şi colab., 1970). Bromul produce leziuni centrate iniţial în jurul vaselor mari, interlobulare, care se extind centrifug, ajungînd pînă aproape de pleură. Toxicul determină o alveolită edematoasă, uşor hemoragică. Edemul iniţial perivascular, în focare diseminate, are tendinţa de generalizare. Endoteliul vaselor pulmonare (artere şi vene) este alterat. În vasele interlobare se găsesc trombi, iar pereţii interalveolari sînt, în mare parte, rupţi, prin acţiunea caustică a bromului (Champeix şi colab., 1970). Clorul provoacă leziuni parenchimatoase pulmonare de două tipuri (Faure şi colab., 1970) : pneumonia reticulară hipertrofică vasculo-histiocitară, în care leziunile sînt cantonate în regiunile peribronşice ; pneumonia reticulară atrofică, localizată în zonele subpleurale. Alveolele prezintă leziuni de alveolită

Scanned with OKEN Scanner

catarală sero-hematică sau hemoragică. Leziunile sînt provocate de acțiunea directă a clorului asupra parenchimului pulmonar, care, în prezența apei tisulare, se transformă în acid clorhidric, cu degajare de oxigen molecular, substanțe responsabile de leziunile pulmonare. În intoxicațiile masive voluntare cu compuși organofosforici, ingerați în cantități masive, leziunile histologice de la nivelul parenchimului pulmonar constau din : dilatarea capilarelor parietale cu eritrodiapedeză, care ocupă uneori o mare parte din lumenul alveolar ; prezența de exsudat sero-albuminos în majoritatea alveolelor ; prezența de zone de infarctizare, care confluează (Dezoteaux și Vinceneaux, 1970). Inhalarea de vapori de mercur, în concentrații mari, produce iritația căilor aeriene și a parenchimului pulmonar, realizînd forme anatomoclinice de traheobronșită acută (Naddad și Sternberg, 1963) și de pneumonie interstițială difuză acută (King, 1954 ; Matthes și colab., 1958 ; Hallee, 1969 ; Milne și colab., 1970). În cazurile fatale, examenul histopatologic se caracterizează prin semne de pneumonie interstițială difuză acută cu prezența, în interstiții și alveolele pulmonare, de exsudat inflamator bogat în fibrină, ca și prezența unor eroziuni ale mucoasei bronșice. Intoxicația acută cu paraquat este urmată de instalarea fibrozei difuze celulare intraalveolare, a cărei origine nu este pe deplin cunoscută. Dinamica leziunilor, după Smith și Heath (1974), este următoarea : inițial, se produce o puternică infiltrație cu celule primitive sau profibroblești, care apar în spațiile alveolare ; aceste celule suferă un proces de maturație, transformîndu-se în fibroblești bazofilici, de dimensiuni mari, care ocluzionează multe spații alveolare ; ulterior, pereții alveolari se dezintegrează și permit țesutului fibroblastic din spațiile alveolare învecinate să fuzioneze, determinînd alterarea arhitectonicii pulmonare. Fibroblaștii produc cantități mici de colagen ; acesta nu are însă timp să se depună în cantități mari, din cauza decesului, care survine destul de rapid. Fibroza pulmonară se dezvoltă în interval de cîteva săptămîni de la ingestia toxicului. Amoniacul lezează membrana alveolocapilară, producînd, în intoxicațiile severe, necroza acesteia prin acțiunea directă a toxicului. Urmează, apoi, o fibroză de cicatrizare și fibroză pulmonară secundară, paralel cu leziuni de bronșiolită obliterantă și insuficiență respiratorie (Voisin și colab., 1970). În unele cazuri, se dezvoltă emfizemul pulmonar, ca sechelă a expunerii la amoniac (Brille și colab., 1957).

**Simptome și semne.** Pneumopatia acută chimică realizează tablouri clinice foarte variate, în care simptomele și semnele pulmonare sînt strîns legate de alterările morfologice, și ele de o diversitate considerabilă. Pneumonia chimică poate fi lobară, segmentară sau în focare diseminate. Debutul, simptomatologia clinică subiectivă și datele examenului fizic ale unora din pneumopatiile chimice se apropie mult de tabloul clinic al pneumoniilor bacteriene, mai ales în cazurile în care pneumonia chimică se suprainfectează. Pneumoniile chimice pe care le-am întîlnit cel mai des au fost provocate prin aspirația de benzină. Tabloul clinic al unei asemenea pneumonii este relativ tipic. Imediat după pătrunderea benzinei în plămîni, se declanșează o tuse sufocantă care durează aproximativ o jumă-

Scanned with OKEN Scanner

tate de oră. Urmează, după cîteva ore de la aspiraţie, junghiul toracic, însoţit de cefalee, frisoane, arsură retrosternală şi tuse cu expectoraţie hemoptoică. Se instalează apoi febra, care, în curs de 24 de ore după aspirarea de benzină, atinge 39°. Examenul fizic al aparatului respirator pune în evidenţă semne de condensare pulmonară (matitate, raluri crepitante şi subcrepitante, vibraţii vocale accentuate etc.), iar examenul radiologic relevă opacităţi de tip pneumonic, cu aspect mai mult sau mai puţin omogen, instalate foarte rapid şi localizate în special în lobii inferiori. Probele de laborator arată leucocitoză şi VSH crescut. Evoluţia durează 7—12 zile, imaginea radiologică 2—3 săptămîni, vindecarea producîndu-se cu *restitutio ad integrum*, cînd pneumonia nu se complică cu germeni piogeni. Pneumopatia chimică din intoxicaţia cu clor se manifestă clinic în principal prin : tuse, dispnee şi durere toracică, simptome care se instalează la 10 min. de la expunere şi durează 2—8 zile. Examenul radiologic evidenţiază : congestie, condensare şi formaţiuni lobulare, care dispar în interval de 1—10 săptămîni (Beach şi colab., 1969). Simptomatologia pneumopatiei manganice se caracterizează prin debut brutal, dispnee intensă, temperatură ridicată, expectoraţie puţin abundentă, deseori hemoragică. Examenul radiologic pune în evidenţă imaginea unei pneumonii lobare acute. Probele de laborator constată leucopenie inconstantă, prezenţa de eozinofile în spută şi accelerarea VSH. Evoluţia este aceea a unei pneumonii severe, rezistentă la antibiotice, cu o mortalitate de patru ori mai mare decît a pneumoniei lobare bacteriene şi cu tendinţă la recidivă. Pneumonia manganică nu lasă, în general, sechele. În 60% din cazurile de pneumonie chimică prin inhalare de vapori de mercur, simptomatologia constă din febră, tuse, dispnee şi senzaţie de constricţie toracică, la care se adaugă şi alte semne ale intoxicaţiei cu mercur, cum sînt cele nervoase, gastrointestinale etc. Pneumonia chimică severă din intoxicaţia acută cu amoniac are, de cele mai multe ori, evoluţie fatală. După Luzhnikov şi colab. (1976), un rol deosebit în instalarea şi prevenirea pneumoniei la bolnavii cu intoxicaţii acute îl are hemostaza şi îndeosebi coagularea diseminată intravasculară.

**Tratamentul** pneumopatiilor acute chimice nu este specific, măsurile terapeutice instituite vizînd corectarea tulburărilor de hematoză, combaterea proceselor inflamatorii exsudative şi proliferative, prevenirea şi tratarea infecţiei secundare. În rare cazuri, este necesară administrarea de antidot.

*Internarea în spital.* Orice bolnav cu pneumopatie acută chimică, chiar în formele uşoare ale acesteia, trebuie internat şi tratat în spital, pentru urmărirea îndeaproape a evoluţiei şi complicaţiilor, ca şi pentru diagnosticul sechelelor.

*Administrarea de antidot.* În pneumoniile prin inhalare de pulberi de metale, terapia antidotică cu agenţi chelanţi se aplică de la caz la caz, în scopul neutralizării toxicului în cauză.

*Oxigenoterapia.* În toate cazurile de pneumopatie acută chimică, se administrează oxigen pe sondă nazală, în doză de 6—8 litri/min., pentru o perioadă de minimum 3—4 zile.

*Corticoterapia.* Corticoizii se administrează pentru îndepărtarea fe-

Scanned with OKEN Scanner

nomenelor inflamatorii, fără ca acțiunea lor benefică să fie complet probată (Matthew și colab., 1968 ; Beach și colab., 1969). Corticoterapia este necesară îndeosebi în pneumoniile chimice provocate de inhalarea de pulberi de metale, pentru împiedicarea proliferării și cronicizării procesului pneumonic. Dozele sînt cele obișnuite : 40—60 mg prednison pe zi (sau doze echivalente de alte preparate) în primele 6—10 zile, după care doza se scade treptat. Durata corticoterapiei este de aproximativ 20 de zile, rareori mai mult. În pneumonia prin aspirație de benzină sau alți derivați de petrol, corticoterapia se aplică de la caz la caz, cu mențiunea că este necesară mai ales în cazurile în care bolnavul a aspirat motorină sau alți derivați mai puțin volatili. În pneumoniile interstițiale cu evoluție trenantă, corticoterapia se continuă timp de săptămîni sau luni, pînă cînd avem certitudinea că proliferarea interstițială a stagnat.

*Antibioterapia.* Problema prevenirii suprainfecțiilor bacteriene în pneumoniile chimice, prin administrarea de antibiotice, este controversată. Majoritatea autorilor sînt însă de acord că leziunile parenchimului pulmonar produse de agresiunea chimică deschid poarta infecțiilor bacteriene, condiționînd astfel apariția unei pneumonii mixte, chimico-bacteriene. Plecînd de la această premisă, administrarea de antibiotice apare necesară în majoritatea cazurilor. Alegerea antibioticului, aplicarea monoterapiei sau antibioterapiei asociate se stabilesc de la caz la caz. În formele în care predomină inflamația acută a căilor aeriene, noi administrăm antibioticele după schema expusă la pagina 122. În formele ușoare de pneumonii chimice, antibioterapia preventivă se poate rezuma la monoterapia cu penicilină G, administrată intramuscular, în doze de 400 000—800 000 u, la fiecare 6 ore, timp de 5—6 zile. În locul penicilinei putem folosi ampicilina în doză de 3 g/zi, cîte 2 capsule a 250 mg la 4 ore, per os sau cîte un flacon de 500 mg la 4 ore, intramuscular. În cazul în care bolnavul prezintă alergie la penicilină și toleranța lui digestivă este bună, administrăm eritromicină propionil în doză de 20—25 mg/kg/zi, cîte 400 mg (2 comprimate a 200 mg), la fiecare 6 ore. În cazurile cînd suprainfecția pneumoniei chimice cu stafilococi este certă și evoluția severă, începem tratamentul cu penicilină G în doze mari (10—20 000 000 u/24 de ore) sau cu ampicilină (4—6 g/24 de ore) la care, de la caz la caz, asociem kanamicina în doză 1 g/zi, aceasta din urmă fiind activă asupra *Klebsiellei pneumoniae*. Dacă acest tratament nu a influențat favorabil evoluția clinică și radiologică, se ia în considerație probabilitatea stafilococului penicilinorezistent și a bacililor gram-negativi „de spital" și se instituie o terapie de acoperire bacteriologică : oxacilină — 4 g/zi (1 g la 6 ore i.m.), asociată cu gentamicină — 240 mg/zi (80 mg la 8 ore i.m.). Oxacilina poate fi înlocuită fie cu cefalotină (Keflin) — 4 g/zi (1 g la 6 ore i.m.), fie cu meticilină — 6 g/zi (1 g la 4 ore i.m.), fie cu cloxacilină — 4 g/zi (1 g la 6 ore i.m.). De asemenea, gentamicina poate fi înlocuită cu kanamicină — 1 g/zi (0,5 g la 12 ore i.m.) sau cu colimicină (Colistină) — 8 000 000 u/zi (2 000 000 u la 6 ore). Aceste asociații se folosesc pînă în momentul cînd investigațiile bacteriologice reușesc să izoleze agentul patogen și ne permit să efectuăm

Scanned with OKEN Scanner

antibiograma. După testarea sensibilităţii germenului la antibiotice, se introduce antibioticul de elecţie, la care germenul în cauză prezintă maximum de sensibilitate, optîndu-se pentru un singur antibiotic sau două antibiotice, cu acţiune sinergică.

*Respiraţia artificială* se aplică bolnavilor cu semne de insuficienţă respiratorie acută gravă, pentru corectarea hipoxemiei.

## Atelectazia congestivă sau hipoxemia refractară

Sindromul constă în tahipnee, raluri pulmonare şi hipoxemie necorectabilă prin administrarea de oxigen 100%, datorită unor modificări anatomice ale parenchimului pulmonar caracterizate, în esenţă, prin atelectazie şi congestie. Acest sindrom a fost descris pentru prima oară în timpul războiului din Vietnam, sub numele de „plămînul de Da Nang", la unii răniţi trataţi cu succes pentru starea de şoc, dar care mureau ulterior prin insuficienţă respiratorie. Sindromul apare de regulă la bolnavii traumatizaţi şi şocaţi ; de aceea el mai poartă numele de „insuficienţă respiratorie posttraumatică" sau „plămîn de şoc". Termenul unanim admis în ţările de limbă franceză, este cel de „syndrome de détresse respiratoire de l'adulte", iar în cele de limbă engleză, „adult respiratory distress syndrome".

**Etiopatogenia.** Sindromul de atelectazie congestivă sau hipoxemie refractară nu se întîlneşte numai la bolnavii traumatizaţi, inclusiv cei operaţi, ci şi în alte circumstanţe patologice, în care este necesar tratamentul energic al şocului. În intoxicaţiile acute, sindromul se întîlneşte rar, numărul cazurilor publicate pînă în prezent fiind de ordinul zecilor. După Mittermayer şi colab. (1972), intoxicaţia cu bromocarbid provoacă leziuni care constituie un model pentru „plămînul de şoc". Fenomenul iniţial constă în agregarea trombocitelor şi obstrucţia patului vascular pulmonar. După cum s-a demonstrat, *intra vitam*, prin microscopie, trombii sînt circulanţi. Simultan, apar alterări endoteliale, edem perivascular şi dilatarea limfaticelor. Obstrucţia patului vascular pulmonar şi creşterea permeabilităţii capilarelor pulmonare determină scăderea difuziunii oxigenului prin membrana alveolocapilară şi, consecutiv, hipoxemie. Se produce creşterea presiunii în ventriculul drept şi artera pulmonară, ca urmare a microtrombozelor din plămîn. Stoupel şi colab. (1978) comunică un caz de intoxicaţie acută cu colchicină, care a evoluat cu sindromul de hipoxemie refractară, în afara unei stări prealabile de şoc. Autorii presupun că sindromul a fost provocat fie de acţiunea directă a colchicinei asupra parenchimului pulmonar, fie prin intermediul unor substanţe eliberate în circulaţie din alte organe. Sindromul de hipoxemie refractară a mai fost descris în intoxicaţia cu colchicină şi de alţi autori (Hill şi colab., 1975). Insuficienţa respiratorie, care apare în complicaţiile pulmonare din intoxicaţia cu medicamente sedative, ar fi determinată în principal de sindromul de *detresse respiratoire* a adultului, cu sau fără pneumonie bacteriană. Acest sindrom este, la rîndul lui, strîns legat de aspiraţia conţinutului gastric (Jay şi colab., 1975). Pneumonia bacteriană ar putea fi prevenită prin aplicarea locală de antibiotice neabsorbabile,

Scanned with OKEN Scanner

ca de pildă polimixina, introdusă în căile aeriene prin aerosoli (Greenfield și colab., 1973 ; Klick și colab., 1975). Perturbările funcționale majore ale sindromului de *detresse respiratoire* a adultului sînt : hipoxemia severă, care nu se corectează prin administrarea de oxigen 100%, provocată de prezența unui *shunt* arteriovenos (alveolele sînt perfuzate, dar neventilate) ; diminuarea complianței pulmonare, care determină reducerea capacității reziduale funcționale. Aceste perturbări au la bază modificările anatomice care se produc în parenchimul pulmonar, și anume : prezența de lichid în alveolă, care exclude ventilația alveolară ; edemul interstițial și alveolar, care, dezorganizînd surfactantul, provoacă atelectazia fie direct, prin colabarea alveolei, fie indirect, prin colabarea bronhiei respiratorii sau terminale. Au mai fost incriminați și alți factori, printre care microemboliile pulmonare fibrinoase.

**Simptome și semne.** Bolnavii prezintă dispnee severă, cu tahipnee și raluri în ambele cîmpuri pulmonare, fără expectorație. Examenul radiologic pune în evidență un infiltrat reticular al plămînilor, datorat edemului pulmonar difuz, aspect care progresează către condensare (Stoupel și colab., 1978). Spre deosebire de edemul pulmonar secundar insuficienței ventriculare stîngi, edemul pulmonar din atelectazia congestivă nu se însoțește de mărirea de volum a inimii și vaselor pulmonare. Semnele cele mai importante sînt reprezentate de scăderea $PaO_2$, care ajunge pînă la 40—60 mmHg și care nu se corectează decît foarte puțin, prin administrarea de oxigen 100% ($PaO_2$ urcă pînă la maximum 70—80 mm Hg). Se constată scăderea $PaCO_2$ sub 40 mm Hg și deci alcaloză respiratorie prin hiperventilație (pH-ul sanguin crește).

**Tratamentul.** Una din măsurile terapeutice preventive este excluderea factorilor iatrogeni, care pot precipita instalarea sindromului de atelectazie congestivă. S-a constatat că în unele cazuri, sindromul poate fi prevenit prin evitarea supraîncărcării lichidiene la bolnavii intoxicați care prezintă hipotensiune arterială. De aceea, bilanțul hidric trebuie calculat judicios, prin cunoașterea exactă a pierderilor de lichide. Ca lichide volumice trebuie să se folosească, pe cît este posibil, albumină umană, sînge total sau plasmă. Tratamentul curativ de elecție este reprezentat de ventilația asistată cu presiune expiratorie pozitivă. De regulă, $PaO_2$ se modifică puțin în faza inițială a ventilației asistate. În cazul în care după 12—48 de ore de administrare de oxigen 100%, $PaO_2$ scade (ca urmare a toxicității oxigenului asupra membranei alveolocapilare și ca o consecință a extinderii atelectaziei pulmonare), se instituie ventilația cu presiune expiratorie pozitivă. Se începe cu presiunea de 5 cm $H_2O$ și se crește, la nevoie, progresiv pînă la maximum 20—25 cm $H_2O$, în funcție de creșterea $PaO_2$. Ventilația asistată cu presiune expiratorie pozitivă este contraindicată în cazurile cu debit cardiac scăzut. Nu se cunoaște exact modul prin care acest tip de ventilație artificială acționează favorabil în sindromul de atelectazie congestivă. Se presupune că presiunea expiratorie pozitivă deschide bronșiolele și alveolele colabate și menține deschise alveolele care au tendința de a se colaba din cauza alterării surfactantului. În cursul ventilației

Scanned with OKEN Scanner

asistate cu presiune expiratorie pozitivă, concentraţia oxigenului administrat trebuie redusă de îndată ce $PaO_2$ a ajuns la cifra de 70 mm Hg sau mai mult. Reducerea concentraţiei de oxigen are drept scop îndepărtarea riscurilor legate de toxicitatea proprie oxigenului pur. Echilibrarea respiratorie poate fi obţinută prin menţinerea $PaO_2$ între 60—70 mmHg, ceea ce permite scăderea concentraţiei oxigenului inspirat. Durata ventilaţiei asistate, cu presiune expiratorie pozitivă, variază de la bolnav la bolnav, de la 12—48 de ore pînă la 3—4 săptămîni. Dintre complicaţiile majore ale metodei reţinem scăderea debitului cardiac şi pneumotoraxul sufocant.

Administrarea de diuretice, corticoizi, heparină şi antibiotice sînt alte măsuri terapeutice care se aplică în sindromul de atelectazie congestivă. În cazurile în care sindromul a fost precipitat de o supraîncărcare lichidiană iatrogenă, se administrează diuretice intravenos, respectiv furosemid, de preferinţă, după o prealabilă perfuzie cu albumină umană. Corticoizii se administrează în acelaşi scop şi în aceleaşi doze arătate în subcapitolul „Pneumopatiile acute chimice". Heparina este indicată numai în acele cazuri în care se produce o coagulare diseminată intravasculară. Heparina nu poate fi însă aplicată bolnavilor traheotomizaţi, din cauza riscurilor de hemoragie. Antibioticele îşi au indicaţia la bolnavii care prezintă semne de infecţie pulmonară ; aceasta, cînd apare, este provocată de cele mai multe ori de bacili gram-negativi. Recoltarea, cu ajutorul fibroscopului bronşic, de secreţii şi izolarea germenului permit aplicarea antibioterapiei în funcţie de sensibilitatea germenilor în cauză

## Insuficienţa respiratorie acută

Insuficienţa respiratorie constă în incapacitatea plămînilor de a face faţă schimburilor normale de gaze, în condiţii de repaus şi de efort. Ea se caracterizează, în esenţă, prin scăderea $PaO_2$ sub 60 mm Hg şi creşterea $PaCO_2$ peste 50 mm Hg. Scăderea $PaO_2$ nu este caracteristică numai insuficienţei respiratorii, ci şi altor circumstanţe patologice, ca de exemplu *shunt*-ul anatomic dreapta-stînga din afecţiunile congenitale ale inimii. Pe de altă parte, creşterea $PaCO_2$ peste valoarea normală nu se întîlneşte decît în formele avansate, iar în cele care evoluează cu hiperventilaţie, $PaCO_2$ poate scădea sub 40 mm Hg. În intoxicaţiile acute, insuficienţa respiratorie acută de origine pulmonară poate surveni în toate sindroamele respiratorii prezentate în acest capitol, ca şi în comele toxice care evoluează cu deprimarea centrului respirator.

**Etiopatogenia.** Cauzele şi mecanismele insuficienţei respiratorii acute de origine pulmonară, în intoxicaţiile acute, sînt multiple : deprimarea nervoasă centrală ; paralizia musculaturii respiratorii, blocarea musculaturii respiratorii, ca urmare a convulsiilor ; instalarea unui sindrom obstructiv acut, prin spasm şi edem laringian sau prin inflamaţia bronhiilor de calibru mijlociu şi mic ; tulburări de difuziune a gazelor respiratorii, la nivelul membranei alveolocapilare, prin edemul pulmonar masiv, hemodinamic, lezional sau mixt ; instalarea *shunt*-ului veno-arterial, ca de exemplu în atelectazia congestivă ; modificarea raportului ventilaţie/perfuzie etc. O parte din toxicele care, printr-un mecanism sau altul, pot determina

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 6—4*

**Substanţe toxice care produc insuficienţă respiratorie acută prin mecanisme diferite**

| | |
|---|---|
| 1 Acetona | 23 Clorobenzenul |
| 2 Acidul acetilsalicilic | 24 Codeina |
| 3 Acidul cianhidric | 25 Cuprul |
| 4 Alcoolul etilic | 26 Dieldrin |
| 5 Alcoolul izopropilic | 27 Dinitrofenolii |
| 6 Aldrin | 28 Etilenglicolul |
| 7 Aminofilina | 29 Fenacetina |
| 8 Amoniacul | 30 Fenolul |
| 9 Anilina | 31 Fenotiazinele |
| 10 Antalcolul | 32 Formaldehida |
| 11 Antihistaminicele | 33 Hidrogenul sulfurat |
| 12 Antimoniul | 34 Hidroxidul de amoniu |
| 13 Arsenul | 35 Imipramina |
| 14 Barbituricele | 36 Insecticidele |
| 15 Bariul | 37 Izoniazida |
| 16 Benzenul | 38 Meprobamatul |
| 17 Benactizina | 39 Nichel-carbonilul |
| 18 Bioxidul de sulf | 40 Oxidul de carbon |
| 19 Bromura de metil | 41 Resorcinolul |
| 20 Carbamazepina | 42 Salicilatul de metil |
| 21 Chinina | 43 Sulfura de carbon |
| 22 Cianurile | 44 Tetraclorura de carbon |

insuficienţă respiratorie acută, sînt cuprinse în tabelul 6—4. Ca şi în cazul altor circumstanţe etiologice, insuficienţa respiratorie acută de origine pulmonară din intoxicaţiile acute se produce prin cele patru mecanisme clasice, şi anume : hipoventilaţia alveolară, modificarea raportului ventilaţie/perfuzie, scăderea capacităţii de difuziune a gazelor prin membrana alveolocapilară şi prezenţa *shunt*-ului veno-arterial. În cele mai multe cazuri, insuficienţa respiratorie acută nu se produce printr-un singur mecanism.

*Hipoventilaţia alveolară* este reprezentată de scăderea cantităţii de aer care participă la schimburile de gaze, în interval de un minut. În mod normal, din volumul curent de 500 $cm^3$, numai 350 $cm^3$ participă la schimburile de gaze, 150 $cm^3$ rămînînd în spaţiul mort anatomic (căile aeriene). Aceşti 350 $cm^3$ se amestecă cu volumul de aer care rămîne în plămîni după expiraţia obişnuită (capacitatea reziduală funcţională). Valoarea ventilaţiei alveolare rezultă din produsul dintre numărul de respiraţii pe minut şi volumul de aer care participă la schimburile gazoase : $16 \times 350 = 5\,600$ $cm^3$/min. Această formulă de calcul nu mai este valabilă pentru cazurile în care volumul curent scade la valorile spaţiului mort anatomic sau sub aceste valori. Ventilaţia alveolară se produce totuşi, deoarece frontul de aer care pătrunde în alveolă are formă de con. În hipoventilaţia alveolară, presiunile parţiale ale gazelor respiratorii din cele două medii (aer şi sînge) se echilibrează la un nivel patologic, deoarece sîngele părăseşte plămînii incomplet saturaţi cu $O_2$ şi incomplet depurat de excesul de $CO_2$. Sîngele transportă $O_2$ la ţesuturi, la o presiune parţială mai mică (sub 97 mm Hg) şi $CO_2$, la plămîni, la o presiune parţială mai mare (peste 46 mm Hg). Deşi diferenţa de presiune parţială a oxigenului din sînge şi din ţesuturi este mai mică, ţesuturile sînt aprovizionate cu cantitatea necesară de oxigen, datorită formei particulare de disociere a $HbO_2$ (eliberarea de $O_2$ la nivelul ţesuturilor este mult mai mare). Prin urmare, în hipoventilaţia alveolară, schimburile gazelor respiratorii se desfăşoară într-un regim de echilibru patologic, atît la nivelul plămînilor, cît şi la nivelul ţesuturilor. Hipoventilaţia alveolară se traduce biologic prin scăderea $PaO_2$ (hipoxemie), care este constant prezentă, şi creşterea $PaCO_2$ (hipercarbie), prezentă numai în cazurile de hipoventilaţie alveolară severă. În intoxicaţiile acute, în cele mai multe cazuri, insuficienţa respiratorie acută este generată de o hipo-

Scanned with OKEN Scanner

ventilaţie alveolară acută, la rîndul ei provocată prin mecanism central nervos, respectiv prin deprimarea activităţii centrilor respiratori de către substanţa toxică. Este mecanismul de bază al insuficienţei respiratorii care complică stările comatoase şi în special comele toxice, prin substanţe deprimante ale sistemului nervos central. Schema simplificată a înlănţuirii verigilor patogenice, în acest tip de insuficienţă respiratorie acută, este următoarea: deprimarea activităţii centrilor nervoşi, în cadrul comei toxice, de către substanţa toxică neurotropă → scăderea intensităţii impulsurilor nervoase trimise de centrii respiratori către musculatura respiratorie → răspunsul de intensitate scăzută a musculaturii respiratorii la stimularea nervoasă cu nivel energetic scăzut → reducerea amplitudinii mişcărilor respiratorii → scăderea aerului curent şi a ventilaţiei pulmonare → hipoventilaţia alveolară acută → scăderea $PO_2$ (sub 100 mm Hg), cu sau fără creşterea $PCO_2$ (peste 40 mm Hg), din alveolele pulmonare → perturbarea hematozei, respectiv schimbul de gaze la nivel patologic, de o parte şi de alta a membranei alveolocapilare → scăderea $PaO_2$ (hipoxemie), cu sau fără creşterea $PaCO_2$ (hipercarbie), cu sau fără acidoză respiratorie → hipoxia celulară şi tisulară → virarea metabolismului aerobic către metabolismul anaerobic (ciclul Krebs, privat de $O_2$, nu mai poate fi furnizorul principal de energie pentru celulă, şi lasă loc ciclului Embden Meyerhoff, care se desfăşoară în anaerobioză) → producerea de acizi organici (piruvic, lactic) → acidoza metabolică celulară de origine hipoxică → paralizia sfincterului precapilar, cu menţinerea tonicităţii sfincterului postcapilar → acumularea de sînge în capilarele sistemice (anoxie stagnantă) → scăderea întoarcerii venoase → insuficienţă periferică acută (şoc). Nu în toate cazurile, insuficienţa respiratorie acută ajunge să determine insuficienţă circulatorie acută. În cazurile în care insuficienţa respiratorie acută determină starea de şoc, aceasta nu poate fi înlăturată prin nici un alt mijloc de deşocare fără corectarea hipoxemiei şi hipoxiei tisulare, fără ventilaţia artificială a bolnavului.

*Şunturile venoarteriale.* Scăderea $PaO_2$, respectiv hipoxemia, se produce în parte şi prin efectul de *shunt* de la nivelul plămînilor. Sîngele venos, adus de artera pulmonară şi capilarizat în pereţii alveolelor, trece în venele pulmonare neoxigenat sau nearterializat, cînd el perfuzează alveole al căror lumen este ocupat de lichid şi exsudat. Se produce un *shunt* veno-arterial intrapulmonar, cu caracter funcţional sau, mai bine zis, se produce un efect de *shunt*. Capacitatea mare de difuziune, de aproximativ 40 de ori mai mare a $CO_2$ faţă de $O_2$, explică de ce hipoxemia prin *shunt* veno-arterial se însoţeşte rar de hipercapnie. Sîngele şuntat conţine aceeaşi cantitate de oxigen, respectiv aceeaşi valoare a presiunii parţiale a oxigenului, ca şi sîngele venos. Hipoxemia sistemică prin *shunt* veno-arterial apare numai în cazurile în care alveolele ventilate normal, din restul parenchimului pulmonar, nu sînt capabile să compenseze hematoza deficitară produsă la nivelul alveolelor, unde se realizează *shunt*-ul veno-arterial, indiferent de cauza şi mecanismul prin care alveola şuntată este neaerată. În ceea ce priveşte hipercarbia, aceasta este rareori întîlnită în insuficienţa respira-

torie prin *shunt* arterial, deoarece restul alveolelor pulmonare normale, la care nu se produce efectul de *shunt* funcțional, compensează deficitul de eliminare de $CO_2$ prin marea capacitate de difuziune a acestui gaz. De regulă, existența *shunt*-ului, în determinismul insuficienței respiratorii acute, este sigură cînd administrarea de $O_2$ 100%, timp de 30 min., nu reușește să ridice $PaO_2$ la 550—600 mm Hg (concentrația normală a $O_2$ din aerul inspirat, care este de 21%, realizează un $PaO_2$ de 98 mm Hg, în condiții normale). În intoxicațiile acute, efectul de *shunt* veno-arterial intervine îndeosebi în insuficiența respiratorie acută, provocată de edemul pulmonar acut lezional sau mixt și de atelectazia congestivă sau „plămînul de șoc", datorită faptului că anumite regiuni ale plămînului sînt perfuzate, dar neventilate.

*Modificarea raportului ventilație-perfuzie.* La omul normal, raportul dintre ventilația alveolară ($\dot{V}_A$) și fluxul capilar pulmonar ($\dot{Q}$) este variabil de la o zonă pulmonară la alta, de la alveolă la alveolă și de la un moment la altul, la aceeași alveolă. Efectul global însă, respectiv schimbul de gaze, se desfășoară în așa fel încît $PaO_2$ este constant 98 mm Hg iar $PaCO_2$, 40 mm Hg. Exprimat numeric, raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este de 0,8 (4 litri de aer/min., cît reprezintă ventilația alveolară, împărțit cu 5 litri de sînge/min., cît reprezintă perfuzia pulmonară). Acele părți din plămîni al căror raport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este mai mic de 0,8 sau egal cu zero, ca urmare a scăderii ventilației (așa cum se întîmplă în atelectazie), se comportă ca *shunt*-uri veno-arteriale și intrapulmonare sau admisii venoase. Sîngele care perfuzează alveolele neaerate rămîne neoxigenat și îl contaminează pe cel arterializat, ceea ce se reflectă în scăderea $PaO_2$. De asemenea, acele părți din plămîni al căror raport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este mai mare de 0,8, ca urmare a scăderii perfuziei (așa cum se întîmplă în tromboemboliile pulmonare), se comportă din punctul de vedere al schimbului de gaze ca un spațiu mort. Modificarea raportului $\dot{V}_A/\dot{Q}$ influențează mai mult $PaO_2$ decît $PaCO_2$. Astfel, sîngele care părăsește alveolele bine ventilate este oxigenat la maximum posibil, dar el nu poate compensa $PaO_2$ scăzut din sîngele care părăsește alveolele hipoventilate. După cum am mai arătat, nu același lucru se întîmplă cu $CO_2$, a cărui putere de difuziune este de 40 de ori mai mare decît a $O_2$. Sîngele care părăsește alveolele bine ventilate este depurat de $CO_2$ în așa măsură, încît el compensează eliminarea scăzută sau nulă de $CO_2$ din alveolele hipoventilate. Prin urmare, alveolele cu raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ crescut contracarează hipercarbia provocată de alveolele cu $\dot{V}_A/\dot{Q}$ scăzut. Această compensare se face cu prețul creșterii ventilației totale, care este necesară pentru eliminarea $CO_2$ tisular. Dacă alterarea raportului ventilație/perfuzie este extrem de severă și dacă plămînii nu pot crește ventilația, se instalează hipoventilația alveolară, cu $PaCO_2$ crescută (hipercarbie sau hipercapnie).

*Scăderea capacității de difuziune.* Capacitatea de difuziune a plămînilor pentru oxigen este reprezentată de cantitatea de $O_2$ care difuzează într-un minut pentru fiecare mm Hg, diferență de presiune parțială existentă între aerul alveolar și sîngele din capilarele pulmonare. La

Scanned with OKEN Scanner

omul normal, în condiţiile ventilaţiei spontane, în repaus şi la nivelul mării, capacitatea de difuziune a plămînilor pentru $O_2$ este de 15—20 $cm^3$ $O_2$/mmHg. La efort, capacitatea de difuziune poate creşte pînă la 75 $cm^3$ $O_2$/mmHg. Capacitatea de difuziune este în funcţie de mai mulţi factori, printre care : diferenţa de presiune parţială a gazelor din aerul alveolar şi capătul venos al capilarului ; grosimea membranei alveolocapilare ; constanta de difuziune a gazelor ; mărimea suprafeţei de schimb şi timpul de contact al sîngelui din capilarele pulmonare cu aerul alveolar ; fenomenele chimice care se petrec în globulul roşu, ce acceptă oxigenul şi degajează bioxidul de carbon. Modificarea unuia sau altuia dintre aceşti factori (în afara constantelor de difuziune, care sînt mereu aceleaşi) poate duce la perturbarea schimbului de gaze, respectiv la hipoxemie, dar niciodată la hipercarbie, dată fiind puterea de difuziune a $CO_2$ comparativ cu cea a $O_2$. În trecut se acorda o importanţă deosebită îngroşării membranei alveolocapilare, dar s-a constatat că şi alţi factori, printre care viteza de circulaţie a sîngelui prin capilarele pulmonare şi schimburile de la nivelul globulului roşu, intervin în limitarea difuziunii gazelor. Cînd scăderea capacităţii de difuziune se asociază şi cu alte mecanisme, ca de exemplu hipoventilaţia alveolară, se poate produce şi hipercapnie. Scăderea capacităţii de difuziune intervine ca mecanism, alături de celelalte, îndeosebi în insuficienţa respiratorie din intoxicaţiile acute, care evoluează cu edem pulmonar, şi probabil în cele care se soldează cu fibroză pulmonară difuză subacută, ca de exemplu în intoxicaţia cu paraquat.

**Simptome şi semne.** Stabilirea diagnosticului de insuficienţă respiratorie acută nu comportă dificultăţi în cazurile de intoxicaţii, în care apar simptome şi semne de spasm şi edem glotic, de bronşiolită capilară acută toxică, pneumonie acută chimică, edem pulmonar acut toxic, sindrom convulsiv şi de paralizia musculaturii respiratorii. În asemenea cazuri, insuficienţa respiratorie poate fi uşor recunoscută pe baza unor simptome şi semne clinice ca : dispnee extremă, cianoză, tiraj şi cornaj, convulsii, imobilitatea cutiei toracice etc. Insuficienţa respiratorie acută, care se instalează în comele toxice liniştite, induse de substanţe deprimante ale sistemului nervos central, este mai greu de detectat prin mijloace clinice, mai ales în faza ei de debut. Aşa de exemplu, într-o comă barbiturică profundă, numai apariţia cianozei patului unghial şi diminuarea accentuată sau dispariţia murmurului vezicular — semne clinice relativ tardive — ne permit punerea diagnosticului de insuficienţă respiratorie acută. De aceea, în stările comatoase este necesară determinarea gazelor respiratorii în sîngele arterial. Dealtfel, alterarea valorilor $PaO_2$, $SaO_2$, $PaCO_2$ şi a valorii pH-ului din sîngele arterial reprezintă semnele definitorii ale diagnosticului de insuficienţă respiratorie acută. Valorile gazelor sanguine se modifică semnificativ în toate formele de insuficienţă respiratorie. Astfel, $SaO_2$ scade sub 80%, putînd atinge valori de 35—40%. Paralel, $PaO_2$ scade sub 50 mm Hg, putînd atinge valori de 20 mm Hg, incompatibile cu viaţa. Valorile $PaCO_2$ cresc peste 60 mm Hg, şi pot ajunge la cifra de 80 mm Hg şi chiar 100 mm Hg. Creşterea $CO_2$ total plasmatic atinge cifra de

Scanned with OKEN Scanner

80 volume/100 ml plasmă, care corespunde la o concentrație de bicarbonați reali de 35 mEq/litru. Valoarea pH-ului este ușor scăzută, dar aceasta poate coborî la cifre de 7,20, în cazurile de hipoxemie severă.

**Tratamentul.** Insuficiența respiratorie de origine toxică necesită atît măsuri terapeutice standard (permeabilizarea căilor aeriene, oxigenoterapia și respirația artificială), cît și unele măsuri relativ specifice, printre care cele care au drept scop inactivarea toxicului, grăbirea eliminării acestuia din organism și vindecarea cît mai rapidă a leziunilor produse de agresiunea chimică de la nivelul aparatului bronhopulmonar.

*Permeabilizarea căilor aeriene* este necesară îndeosebi în coma toxică profundă, spasmul și edemul laringian, ca și în edemul pulmonar cu secreție oronazală abundentă. Dezobstrucția cavității bucofaringiene se realizează prin : așezarea bolnavului în decubit dorsal, cu capul în hiperextensie și cu protruzia anterioară a mandibulei (prin apăsarea, în direcția anterioară, pe unghiurile acesteia) (fig. 6—1) ; curățirea orofaringelui și a cavității bucale de secrețiile sau de conținutul gastric expulzat prin vărsături, cu ajutorul degetelor sau prin aspirație orofaringiană (fig. 6—2) sau nazofaringiană (fig. 6—3). La bolnavii în stare de comă profundă, una dintre cele mai frecvente cauze de obstrucție orofaringiană este lunecarea posterioară a limbii (fig. 6—4). Protruzia mandibulei,

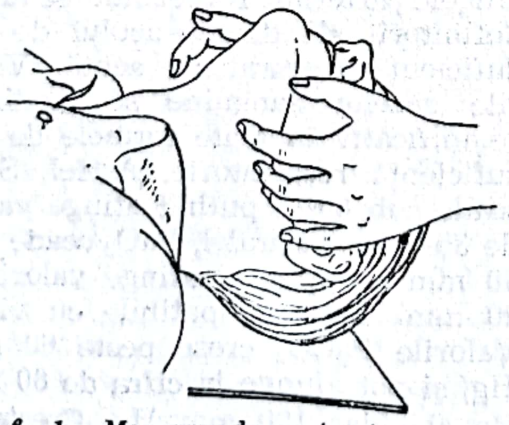

*Fig. 6—1* — Manevra de protruzie a mandibulei.

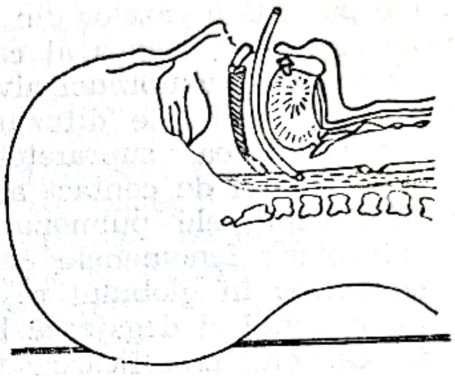

*Fig. 6—2* — Aspirație orofaringiană.

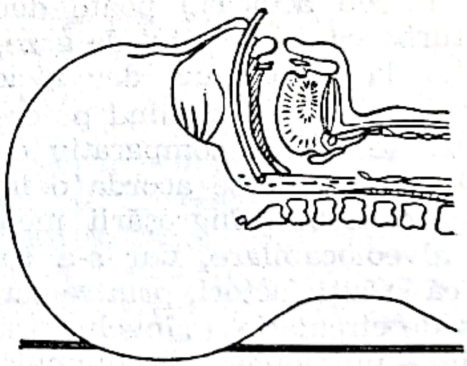

*Fig. 6—3* — Aspirație nazofaringiană.

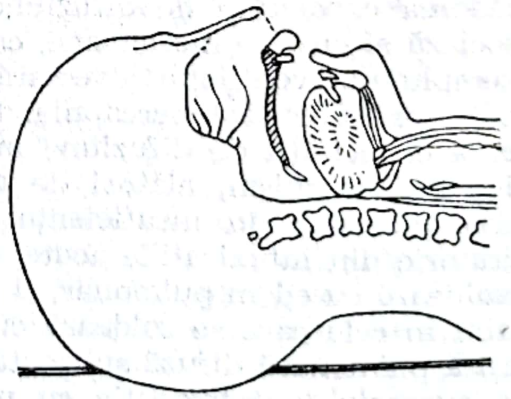

*Fig. 6—4* — Lunecarea posterioară a limbii.

Scanned with OKEN Scanner

împreună cu hiperextensia capului, îndepărtează efectul de obstrucţie orofaringiană prin lunecarea posterioară a limbii, la bolnavii comatoşi. Astfel, protruzia mandibulei ridică atît limba cît şi epiglota, mărind diametrul anteroposterior al faringelui (fig. 6—5). În cazurile în care nu

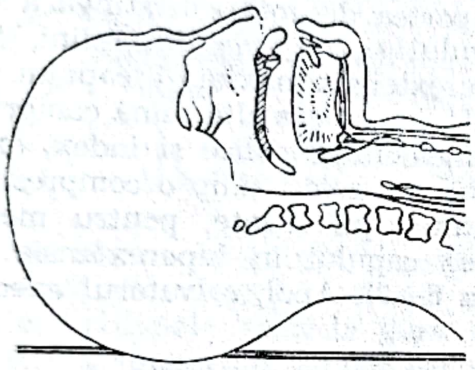

*Fig. 6—5* — Îndepărtarea efectului de lunecare posterioară a limbii prin protruzia mandibulei, după tehnica din fig. 6—1.

este necesară ventilaţia mecanică, pentru a împiedica lunecarea posterioară a limbii, se efectuează intubaţia orofaringiană cu sonda Guedel (fig. 6—6 şi fig. 6—7), de dimensiuni

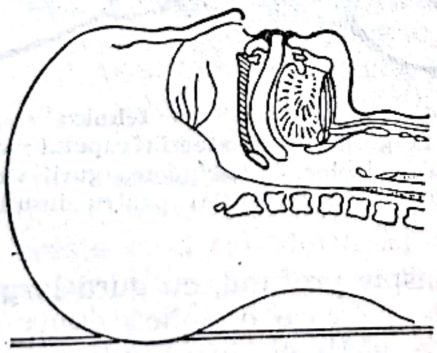

*Fig. 6—6* — Intubaţie orofaringiană cu sonda Guedel.

potrivite cazului în speţă (sonda nr. 5, la bărbaţi şi sonda nr. 3, la femei) (fig. 6—7). În obstrucţiile laringotraheale severe, care necesită

*Fig. 6—7* — Sonda Guedel.

intervenţia de urgenţă, ca şi în cazurile în care este necesară instituirea imediată a ventilaţiei mecanice asistate sau controlate, se practică intubaţia oro-traheală sau traheostomia. În cazurile de obstacol mecanic prin edem laringian acut, traheostomia permeabilizează căile aeriene, derivînd traheea prin excluderea laringelui şi a faringelui. În comele toxice profunde, intubaţia traheală se face cu o sondă prevăzută cu un balonaş obturator, pentru a preveni aspiraţia conţinutului gastric, expulzat în faringe prin vărsături sau regurgitaţie. În obstrucţiile bronhiilor principale, provocate de hipersecreţia muco-purulentă vîscoasă, de conţinutul gastric aspirat etc., la bolnavii în comă toxică profundă, permeabilizarea bronşică se poate face prin aspiraţie, după prealabilă intubaţie oro-traheală; dezobstrucţia bronhiilor principale se realizează însă în condiţii mult mai bune şi cu eficacitate mai mare, cînd se foloseşte bronhoscopul, care permite vizualizarea lumenului bronşic. Cînd nu dispunem de posibilităţi tehnice, recurgem la drenajul postural, care se efectuează prin aşezarea bolnavului în decubit lateral. Pentru permeabilizarea bronhiilor de calibru mijlociu şi mic se folosesc mijloace

farmacodinamice, pe cale parenterală sau în aerosoli : substanțe bronhodilatatoare (aminofilină, izoproterenol, orciprenalină, fenoterol), substanțe mucolitice și proteolitice care lichefiază și fluidifică secrețiile bronșice (acetilcisteină, alfachimotripsină), corticoizi (dipropionatul de beclometazon, izonicotinatul de dexametazon, valeratul de betametazon) și antibiotice, care suprimă infecția bronșică, edemul inflamator și hipersecreția, elementele responsabile de obstrucția bronșică.

*Respirația artificială.* La domiciliul bolnavului, la locul accidentului, în timpul transportului acestuia către spital, la bolnavii care au indicație se folosește metoda respirației gură la gură, gură la nas sau trusa de ventilație tip Ruben sau dispozitivul de respirație artificială cu burduf acționat manual. De aceste metode ne servim și în camerele de gardă ale serviciilor ambulatorii sau spitalicești, la nevoie, înainte de instituirea ventilației mecanice asistate sau controlate. Pentru efectuarea respirației artificiale prin metoda gură la gură, se folosește tehnica standard. Se îndepărtează rapid eventualele proteze dentare, resturi alimentare regurgitate și hipersecreții bucofaringiene. Se execută manevra de hiperextensie a capului, după tehnica prezentată în figura 6—8, bolnavul fiind așezat în decubit dorsal. Hiperextensia capului îndepărtează baza limbii de peretele posterior al faringelui, anulînd efectul obstructiv al lunecării posterioare a acesteia, determinată de rezoluția musculară, la bolnavii în comă toxică profundă. Salvatorul se așează de partea dreaptă sau stîngă a bolnavului și, cu una din mîini, face hiperextensia maximă a capului victimei, iar cu cealaltă mînă comprimă narinele între police și index, exercitînd în același timp o compresiune continuă pe frunte, pentru menținerea capului în hiperextensie (figura 6—9). Apoi, salvatorul execută

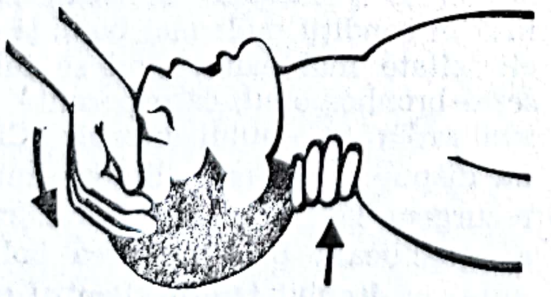

*Fig. 6—8* — Manevra de hiperextensie a capului ; săgețile indică direcția forțelor în care acționează mîinile salvatorului.

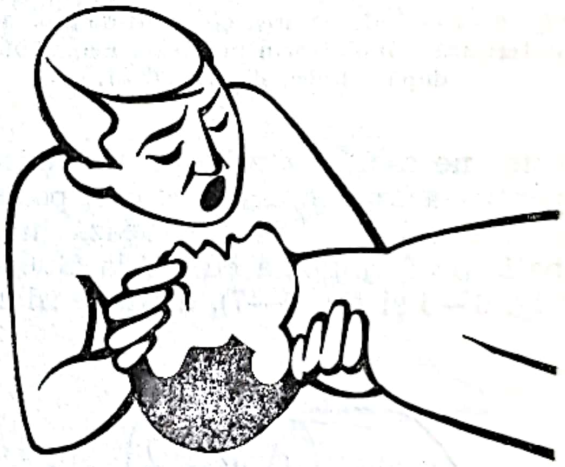

*Fig. 6—9* — Secvență din tehnica respirației gură la gură : hiperextensia capului ; comprimarea narinelor și deschiderea gurii victimei ; pregătirea salvatorului pentru insuflație.

un inspir profund, cu gura larg deschisă, pe care o aplică etanș peste cea a victimei, insuflînd, printr-un expir prelungit, întreaga cantitate de aer pe care a inspirat-o (figura 6—10). După insuflație, salvatorul eliberează gura deschisă a victimei, privind cu atenție mișcarea cutiei toracice a acesteia. Manevra se repetă la fiecare 5 secunde, atîta timp cît

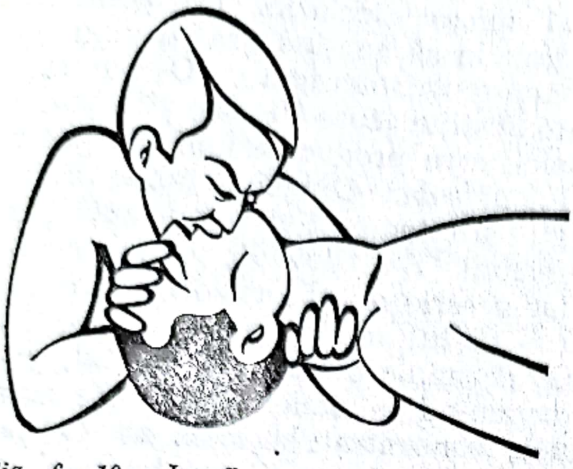

*Fig. 6—10* — Insuflarea de aer de către salvator în arborele traheobronşic al victimei.

bolnavul nu şi-a reluat respiraţia normală. Semnele eficacităţii respiraţiei artificiale gură la gură sînt : prezenţa mişcărilor ample ale pereţilor toracelui victimei (dacă amplitudinea este satisfăcătoare, ritmul nu trebuie să depăşească 16 insuflaţii pe minut) ; detectarea, în timpul insuflaţiei, a rezistenţei pe care o opune destinderea plămînilor victimei ; detectarea auditivă şi tactilă a fluxului de aer pe care-l exhală victima. În intoxicaţiile cu substanţe care nu permit tehnica respiraţiei artificiale gură la gură (paration, hidrogen sulfurat, acid cianhidric, cianuri etc.), ventilaţia artificială, la locul accidentului sau la domiciliu, se efectuează prin intermediul unor truse de ventilaţie (tip Ruben, tip Ambu). Eficienţa ventilaţiei gură la gură creşte cînd salvatorul îşi accelerează propria respiraţie, situaţie în care aerul insuflat de către acesta conţine o proporţie mai mare de oxigen şi mai mică de bioxid de carbon. În serviciile de reanimare se aplică ventilaţia mecanică asistată sau controlată, a cărei indicaţie trebuie stabilită de la caz la caz.

*Oxigenoterapia* are indicaţii şi contraindicaţii precise, un dozaj bine determinat, precum şi efecte secundare şi manifestări de toxicitate. Administrarea oxigenului este utilă în toate formele de insuficienţă respiratorie acută de origine pulmonară deoarece îmbunătăţeşte condiţiile de oxigenare a sîngelui şi ţesuturilor. Creşterea concentraţiei oxigenului în alveolele pulmonare determină creşterea $PaO_2$ din plasmă, care are efecte favorabile în special asupra ţesutului nervos (se ştie că acest ţesut, deosebit de sensibil la lipsa de $O_2$, nu poate extrage oxigenul din sînge decît la presiuni parţiale mari). Cu excepţia intoxicaţiei acute cu oxid de carbon, oxigenul se administrează la presiunea atmosferică, fie prin insuflaţie, fie prin inhalaţie, atît în cursul respiraţiei spontane, cît şi al respiraţiei artificiale. Administrarea oxigenului pe sondă nazofaringiană, cu un debit de 6—8 litri/min. (la nevoie, pînă la 12 litri/min.), rămîne tehnica cea mai des folosită în practica clinică. Eficacitatea ei depinde însă de grija cu care plasăm sonda nazofaringiană în cavum. Sonda nazofaringiană trebuie introdusă prin una din narine în faringele superior, pînă la 1 cm deasupra marginii libere a vălului palatin (figura 6—11). În practică se procedează astfel : se introduce

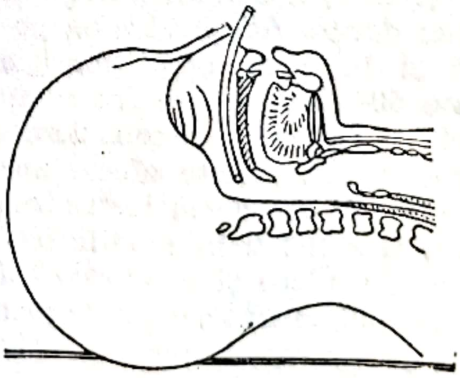

*Fig. 6—11* — Poziţia corectă a sondei nazofaringiene în timpul oxigenoterapiei.



Scanned with OKEN Scanner

sonda, sub control vizual, prin evidențierea orofaringelui cu ajutorul unui apăsător de limbă ; de îndată ce sonda apare pe peretele posterior al orofaringelui, oprim progresiunea ei, apoi o retragem pînă la nivelul marginii libere a vălului palatin ; se retrage sonda cu încă 1 cm, după care o fixăm cu benzi de leucoplast de piramida nazală și de regiunea frontală. Metoda are avantajul de a realiza concentrații eficace ale $O_2$ în aerul inspirat, care nu depășesc 35—50% și sînt mult sub limitele toxicității oxigenului. Dezavantajul acestei tehnici este că usucă mucoasa faringo-laringiană, dezavantaj care este corectat, în mare parte, prin umidificarea curentului de oxigen insuflat, cu ajutorul unui barbotor. Administrarea oxigenului prin intermediul măștilor are mai multe dezavantaje decît avantaje. Avantajul principal al acestei metode constă în marea etanșeitate pe care o asigură masca și, în același timp, posibilitățile de reglare a concentrației oxigenului administrat. Masca de oxigen stînjenește însă alimentarea bolnavului, vorbirea și tusea, ceea ce o fac greu de suportat. Oxigenul se mai administrează prin intermediul aparatelor moderne de respirație artificială, care dau posibilitatea reglării concentrației lui în aerul insuflat și deci, a administrării concentrației dorite. Administrarea prelungită și în concentrații mari a $O_2$ (peste 50—60%) poate fi urmată de efecte nefavorabile, considerate ca efecte toxice. Aceste efecte apar la circa 24 de ore de la instituirea terapiei și constau în modificări pulmonare, oculare și cerebrale. Modificările pulmonare se traduc prin leziuni cu caracter pneumodistrofic, edem, congestie și inflamația parenchimului pulmonar, la care se adaugă și microatelectazia. De acest fapt trebuie să se țină seama cînd aplicăm oxigenoterapia cu $O_2$ pur în intoxicațiile acute cu gaze și vapori toxici, care produc leziuni ale peretelui alveolar. Oxigenoterapia prelungită și intempestivă agravează aceste leziuni. S-a dovedit experimental, iar o serie de observații clinice susțin faptul că în concentrații mari $O_2$ dezorganizează surfactantul, predispunînd la atelectazie. De asemenea, concentrațiile mari de $O_2$ pot determina obstrucții ale bronșiolelor terminale, scăderea complianței pulmonare și diminuarea volumului rezidual. Tulburările oculare se traduc prin discretă diminuare concentrică a cîmpului vizual, iar cele cerebrale, prin diferite grade de parestezii.

*Alte măsuri terapeutice.* În afară de permeabilizarea căilor aeriene, respirație artificială și oxigenoterapie, tratamentul insuficienței respiratorii acute implică instituirea măsurilor terapeutice care se adresează cauzelor acestui sindrom : administrarea de antidot, cînd toxicul în cauză are antidot ; tratamentul energic al laringo-traheo-bronșitei acute toxice ; pneumopatiile acute chimice, edemului pulmonar acut toxic, comei toxice și complicațiilor pulmonare infecțioase sau de altă natură.

## Bibliografie

ASTOLFI, E. și colab. — *Poumon*, 1970, 26, 1 067.
BALDACHIN, B. J., MELMED, R. N. — *Brit. med. J.*, 1964, 5 400, 28.
BOUCHER, H. și colab. — *Arch. Mal. Prog.*, 1951, 3, 328.
BEACH, F. X. M. și colab. — *Brit. J. industr. Med.*, 1969, 26, 231.
BERTIN, M. și colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1970, 46, 2 657.
BIENTZ, M., BIGNON, J. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1978, 36, 1 514.

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROAMELOR CARDIOVASCULARE

Intoxicaţiile acute pot determina principalele sindroame cardiovasculare cunoscute, şi anume: insuficienţă miocardică acută, tulburări de ritm şi de conducere, şoc exotoxic şi oprirea circulaţiei. Aceste sindroame se instalează şi evoluează numai rareori separat. De regulă, ele apar în intoxicaţiile acute severe care evoluează cu stări comatoase profunde, insuficienţă respiratorie acută şi tulburări grave de echilibru hidroelectrolitic şi acidobazic.

## Insuficienţa miocardică acută

Insuficienţa miocardică acută este relativ rară în intoxicaţiile acute. Ea constă în deprimarea funcţiei contractile a miocardului, ca urmare a acţiunii directe sau indirecte a toxicelor asupra fibrei miocardice comune.

**Etiopatogenia.** Insuficienţa miocardică acută este provocată de un număr restrîns de substanţe toxice (tabelul 7—1). Mecanismul prin care substanţele toxice deprimă contractilitatea miocardică diferă de la un grup de toxice la altul şi chiar de la un toxic la altul. Toxicele celulare (cianurile, oxidul de carbon, dinitrofenolul, hidrogenul sulfurat, tetraclorura de carbon, acidul oxalic, sărurile solubile de bariu etc.), blocînd diferite sisteme enzimatice, produc leziuni degenerative acute ale fibrei miocardice, care se traduc pe plan funcţional prin scăderea forţei de contracţie a miocardului. Betablocantele deprimă funcţia contractilă a miocardului, prin blocarea receptorilor adrenergici şi anularea acţiunii inotrop-pozitive a catecolaminelor endogene (Lucchesi, 1977). Alte substanţe toxice (chinina, chinidina, imipramina etc.) acţionează îndeosebi

*Tabelul 7—1*

**Substanţe care produc insuficienţă miocardică acută**

| | |
|---|---|
| 1 *Amanita phalloides* | 13 Fosfina |
| 2 Aminofilina | 14 Fosforul |
| 3 Antipaludicele de sinteză | 15 Fosgenul |
| 4 Arsina | 16 Imipramina şi derivaţii |
| 5 Bariul | 17 Iodoformul |
| 6 Cadmiul | 18 Metanolul |
| 7 Chinidina | 19 Procainamida |
| 8 Chinina | 20. Salicilaţii |
| 9 Cloralhidratul | 21 Taliul |
| 10 Cloroformul | 22 Tetraclorura de carbon |
| 11 Clorura mercurică | 23 Tricloretilenul |
| 12 Etanolul | 24 Trioxidul de arsen |

Scanned with OKEN Scanner

asupra membranei celulelor miocardice contractile, avînd un efect depresor asupra acestora. Unele substanțe toxice, ca de exemplu muscarina, deprimă activitatea contractilă a miocardului prin intermediul stimulării parasimpaticului. Compușii organofosforați scad funcția de contracție a mușchiului cardiac prin intermediul acumulării în exces de acetilcolină și, probabil, prin mecanisme directe. În ultimii 10 ani, aplicarea metodelor nesîngerînde în explorarea hemodinamică a permis punerea în evidență a deprimării contractilității miocardice, exprimată prin alterarea timpilor sistolici, în intoxicațiile acute cu antidepresive triciclice, fenotiazine, antiepileptice, barbiturice și antihistaminice (Brubakk și colab., 1978). În 76% din cazurile studiate s-au constatat, ca modificări predominante, prelungirea sistolei electromecanice totale ($QS_2$) și a perioadei de preejecție (PEP) (Brubakk și colab., 1978). Deprimarea contractilității fibrei miocardice de către aceste substanțe toxice s-ar datora efectului de stabilizare de membrană. În intoxicația cu amitriptilină, s-a constatat prelungirea perioadei de preejecție și creșterea raportului dintre perioada de preejecție și timpul de ejecție ventriculară stîngă (PEP/LVET). Studii recente au arătat că antidepresivele triciclice și tetraciclice produc modificări ale timpilor sistolici, chiar în doze terapeutice : prelungirea semnificativă a perioadei de preejecție și o discretă scurtare a timpului de ejecție ventriculară stîngă (Bruckhardt și colab., 1978). Studiile cu privire la acțiunea depresoare a alcoolului etilic asupra fibrei miocardice efectuate pe voluntari, prin metode nesîngerînde, au arătat că toxicul deprimă contractilitatea miocardică nu numai la alcoolicii cronici (Regan și colab., 1969) și cardiacii nealcoolici (Gould, 1970), ci și la subiecții sănătoși. Astfel, ingestia de aproximativ 200 ml de alcool etilic 50% (vodcă) este urmată de creșterea semnificativă a perioadei de preejecție, a timpului de contracție izovolumică (ICT) și a raportului dintre perioada de preejecție și timpul de ejecție ventriculară stîngă, ca și de scăderea timpului de ejecție ventriculară stîngă și a sistolei electromecanice totale (Timmis și colab., 1974).

**Simptome și semne.** Insuficiența miocardică din intoxicațiile acute exogene se poate manifesta sub trei forme clinice diferite, și anume : hipotensiune arterială de origine cardiogenă, insuficiență cardiacă congestivă biventriculară subacută și edem pulmonar acut. Dintre aceste forme clinice, cea mai frecvent întîlnită este hipotensiunea arterială de origine cardiogenă, celelalte două forme fiind mai rare. Hipotensiunea arterială, manifestare a insuficienței miocardice acute, trebuie diferențiată de hipotensiunea arterială de origine hipovolemică sau vasoplegică, deoarece corectarea ei diferă în raport cu mecanismul de producere. Insuficiența cardiacă congestivă se dezvoltă în cîteva zile de la agresiunea chimică, fără să realizeze însă tabloul clinic clasic de insuficiență cardiacă. Pentru precizarea originii miocardice atît a hipotensiunii arteriale, cît și a insuficienței cardiace congestive este necesară măsurarea presiunii venoase centrale, care este crescută. Edemul pulmonar acut de origine cardiogenă sau hemodinamic, mult mai rar întîlnit decît edemul lezional, nu are nimic particular din punctul de vedere al simptomatologiei clinice :

Scanned with OKEN Scanner

dispnee paroxistică, cianoză, raluri etc.

**Electrocardiograma.** Modificările ecg care traduc prezenţa leziunilor miocardice de diferite grade variază ca proporţii, intensitate şi aspect, în raport cu toxicul în cauză. Dintre exemplele tipice de substanţe toxice care produc modificări ecg, chiar în absenţa simptomelor şi semnelor clinice de insuficienţă miocardică acută, sînt de reţinut digitalicele, oxidul de carbon, fenotiazinele, antidepresivele triciclice, fosforul şi alcoolul etilic. În prezentarea modificărilor ecg provocate de aceste substanţe nu sînt incluse tulburările de ritm şi de conducere, ci numai modificările nespecifice de fază terminală. Digitalicele produc scurtarea intervalului Q—T, subdenivelarea segmentului ST, aplatizarea şi inversarea undei T. Studii personale, efectuate pe 20 de cazuri de intoxicaţii acute cu digitalice în scop de suicid, au arătat că aceste modificări de fază terminală, la bolnavii cu cord anterior indemn (cord sănătos), sînt foarte asemănătoare cu cele coronariene, cu care pot fi confundate deseori. Modificările dispar complet după 2—3 săptămîni de la ingestia preparatului digitalic care a produs intoxicaţia. Oxidul de carbon produce modificări ecg în 60—75% din cazuri, caracterizate prin inversarea undei T, cel mai adesea cu aspect ischemic, precum şi prelungirea intervalului Q—T. În rare cazuri, traseul electric seamănă cu cel din infarctul miocardic acut (Faivre şi colab., 1959 ; Bouvrain şi colab., 1960 ; Fouchard şi colab., 1974). Fenotiazinele (tioridazina, clorpromazina, trifluoperazina) au o acţiune deprimantă directă asupra miocardului, care se traduce prin alungirea intervalului Q—T, subdenivelarea segmentului ST şi deformări ale undei T, ca lărgirea, crestarea, turtirea şi inversarea acesteia (Richardson şi colab., 1966 ; Saint-Jean şi Desautels, 1966 ; Burda, 1968 ; Fowler şi colab., 1976). Efectele electrofiziologice ale fenotiazinelor sînt identice cu cele ale chinidinei (Bassett şi Hoffman, 1971). Dintre fenotiazinele studiate, se pare că tioridazina provoacă modificări ecg în proporţia cea mai mare (Ban şi Saint-Jean, 1964 ; Graupner şi Murphree, 1964). Antidepresivele triciclice (desimipramina, amitriptilina, protriptilina şi nortriptilina) au efecte asupra cordului, care se traduc prin modificări ecg similare cu cele produse de fenotiazine. Ele prelungesc intervalul Q—T, denivelează segmentul ST, lărgesc complexul QRS şi aplatizează unda T (Suravicz şi Lasseter, 1970 ; Mocceti şi colab., 1971 ; Fowler şi colab., 1976). Fosforul galben produce modificări ecg care pot mima infarctul miocardic acut (Pietras şi colab., 1968). Încheiem seria exemplelor cu alcoolul etilic, care, ingerat în cantităţi mari, provoacă modificări ecg nespecifice la alcoolicii cronici fără cardiomiopatii (Priest şi colab., 1966). Într-un studiu al traseelor electrice, efectuat la 1 000 de alcoolici cronici de către Sereny (1971), s-au constatat modificări atribuite consumului excesiv de alcool, în afara altor semne de boală miocardică. Modificările predominante au constat din tahicardie sinusală, alterări nespecifice ale undelor T, dar numai dacă bolnavii erau încă intoxicaţi cu alcool. Modificările s-ar explica prin cele două efecte importante ale alcoolului etilic, şi anume : stimularea secreţiei de catecolamine de către medulosuprarenală şi alterarea permeabilităţii membranei celulare.

Scanned with OKEN Scanner

**Tratamentul.** Baza tratamentului constă în terapia simptomatică şi funcţională, ca şi în administrarea de antidot, acolo unde este cazul. Hipotensiunea arterială de origine cardiogenă contraindică creşterea volemiei prin perfuzii de lichide şi chiar administrarea de substanţe vasopresoare, cînd electrocardiograma arată prezenţa leziunilor miocardice. Administrarea de lichide volumice, cantitatea şi ritmul perfuziei se stabilesc, în aceste cazuri, în raport de presiunea venoasă centrală, care ne dă relaţii valoroase cu privire la toleranţa pompei cardiace la lichidele exogene. Administrarea glicozizilor digitalici trebuie făcută cu mult discernămînt, chiar în edemul pulmonar acut cardiogen, deoarece aceştia comportă o multitudine de contraindicaţii, în funcţie de natura toxicului şi de prezenţa tulburărilor de ritm. Digitalicele sînt contraindicate în : intoxicaţiile care produc tulburări de conducere atrioventriculară (tricloretilenă, antidepresive triciclice, chinină, clorochină etc.), intoxicaţiile care produc o parasimpaticotonie exagerată (compuşii organofosforici), intoxicaţiile cu substanţe hipoxemiante (oxid de carbon, substanţe methemoglobinizante, gaze utilitare). În locul digitalei se poate folosi glucagonul, pe cale intravenoasă, în doze fracţionate de cîte 1—2 mg, la intervale de 20 min. sau în perfuzie continuă intravenoasă, în doze de 2,5—15 mg/oră. În intoxicaţia cu substanţe antiaritmice se foloseşte, în locul digitalei, izoproterenolul, pe cale orală, în doză de 15—30 mg/24 de ore. În formele de insuficienţă miocardică acută, cu tulburări de conducere, putem folosi asociaţia glucagon-izoproterenol, în dozele amintite. În intoxicaţia cu antidepresive triciclice, unii autori (Bismuth şi colab., 1968) recomandă administrarea lactatului de sodiu, în doze de 400—1 200 ml din soluţia molară, cînd insuficienţa miocardică acută evoluează cu tulburări de ritm şi de conducere.

## Tulburările de ritm şi de conducere

Deşi sînt relativ rare în intoxicaţiile acute, în general, tulburările de ritm şi de conducere au o importanţă practică deosebită, deoarece ele pot reprezenta cauza directă a morţii, cînd substanţa în cauză este cardiotoxică. Ele constau în perturbări ale formării şi conducerii impulsului, ca urmare a acţiunii directe sau indirecte a toxicelor asupra celulelor de tip *pacemaker*, celulelor miocardice comune şi asupra sistemului nervos vegetativ, care controlează activitatea inimii.

**Etiopatogenia.** Principalele substanţe toxice care produc tulburări de ritm şi de conducere sînt redate în tabelul 7—2. Dintre acestea, cele mai aritmogene sînt : glicozizii digi-

*Tabelul 7—2*

**Principalele substanţe toxice care produc tulburări de ritm şi de conducere**

| | |
|---|---|
| 1 Acidul acetic | 14 Chinidina |
| 2 Aldrin | 15 Chinina |
| 3 Amfetamina | 16 Dicloretanul |
| 4 Aminofilina | 17 Digitalicele |
| 5 Amitriptilina | 18 Fenotiazina |
| 6 Antalcolul | 19 Fluoroacetatul de sodiu |
| 7 Antimoniul | 20 Imipramina |
| 8 Barbituricele | 21 Insecticidele organofosforate |
| 9 Bariul | 22 Litiul |
| 10 Benzina | 23 Rezerpina |
| 11 Benzodiazepinele | 24 Tricloretilena |
| 12 Cafeina | |
| 13 Carbamazepina | |

Scanned with OKEN Scanner

talici, drogurile antiaritmice, antidepresivele triciclice, fenotiazinele, dicloretanul, acidul acetic, barbituricele (ingerate în doze foarte mari), compuşii organofosforici, tricloretilena, pilocarpina, clorura de bariu, oxitocina şi altele (Luzhnikov şi Savina, 1976). Mecanismul de producere a tulburărilor de ritm şi de conducere variază de la un toxic la altul, dar în linii generale, el comportă două tipuri de alterări : alterări ale permeabilităţii membranei celulelor miocardice, îndeosebi pentru ionii de potasiu şi sodiu ; alterări ale metabolismului celular miocardic, urmate de distrofie şi necroză diseminate şi de grade diferite. La aceste mecanisme se mai adaugă şi acţiunea unor toxice asupra sistemului nervos vegetativ simpatic şi parasimpatic care coordonează activitatea inimii. Digitalicele pot produce orice fel de tulburare de ritm sau conducere. În ordinea descrescîndă a incidenţei lor, acestea sînt : extrasistole ventriculare, bloc atrioventricular de diferite grade, fibrilaţie atrială şi *flutter* atrial, tahicardie ventriculară, tahicardie supraventriculară cu bloc AV, disociaţie atrioventriculară, ritmuri joncţionale, extrasistole supraventriculare, tahicardie sinusală şi oprire sinusală, stimulator migrant, bradicardie sinusală, tahicardie bidirecţională, fibrilaţie ventriculară şi oprire a inimii (Cristodoreanu şi Luca, 1978). Fenotiazinele şi antidepresivele triciclice, cînd sînt ingerate în doze toxice (uneori chiar terapeutice), pot determina apariţia de aritmii ca : tahicardie sinusală, fibrilaţie atrială, fibrilaţie ventriculară, bloc atrioventricular, tulburări de conducere intraventriculară, tahicardie supraventriculară (Williams şi Sherter, 1971 ; Fowler şi colab., 1976). Studii experimentale privind toxicitatea imipraminei au arătat că substanţa are o marcată acţiune cardiotoxică, determinînd grave alterări ale conducerii, crescînd excitabilitatea miocardului şi, în final, provocînd oprirea inimii. Printre alterările ecg, blocurile de ramură sînt cele mai frecvente, şi în special, cel de ramură dreaptă (Boari, 1974). În cursul tratamentelor cu tioridazină au fost semnalate tulburări de ritm şi de conducere importante, printre care : bloc AV gradul I, extrasistole atriale blocate, *flutter* atrial cu bloc AV variabil (Fletcher şi colab., 1969) ; extrasistole joncţionale, tahicardie ventriculară refractară la medicaţia antiaritmică dar cu răspuns favorabil la *pacemaker*-ul artificial (Kelley şi colab., 1963 ; Desautels şi colab., 1964 ; Schoonmaker şi colab., 1966). Amitriptilina provoacă variate tulburări de ritm şi de conducere, asemănătoare cu cele induse de imipramină (Forika, 1976). Tricloretilena provoacă tulburări de ritm, fie de tipul hiperexcitabilităţii cardiace (tahicardie joncţională, fibrilaţie atrială sau *flutter* atrial, extrasistole joncţionale sau ventriculare, salve de extrasistole ventriculară polimorfe precedînd fibrilaţia ventriculară fatală), fie sub forma unei bradicardii sinusale de origine vagală (Dumortier şi colab., 1967). Sărurile de litiu, folosite în ultima vreme în tratamentul psihozelor maniaco-depresive, pot determina diferite tulburări de ritm, chiar în doze terapeutice : extrasistole ventriculare (Tangedahl şi colab., 1972), disociaţie atrioventriculară (Tseng, 1971), bradicardie sinusală cu pauze sinusale şi anomalii ale funcţiei sinusale (Wellens şi colab., 1975), tulburări de conducere şi disfuncţie

Scanned with OKEN Scanner

sinusală (Le Heuzey și colab., 1978) și alte tulburări de ritm (Haiat și Uzan, 1977).

**Simptome și semne.** Sînt cele comune tulburărilor de ritm și de conducere provocate de oricare altă cauză. Diagnosticul tipului de tulburare de ritm și de conducere se pune numai electrocardiografic, de unde necesitatea monitorizării ecg a bolnavilor intoxicați cu substanțe aritmogene. Odată apărute, tulburările de ritm și de conducere contribuie uneori, în mod nemijlocit, la accentuarea tulburărilor circulatorii, iar atunci cînd sînt severe, pot determina șocul cardiogenic aritmic de origine toxică exogenă. De asemenea, ele pot provoca oprirea circulației.

**Tratamentul** tulburărilor de ritm din intoxicațiile acute trebuie individualizat de la caz la caz, în funcție de substanța toxică în cauză. Trebuie reținut, că aceste tulburări de ritm nu răspund la terapia antiaritmică obișnuită și la șocul electric extern. Digitalicele sînt contraindicate în tulburările de ritm din intoxicația cu compuși organofosforici, tricloretilenă, antidepresive triciclice, chinină, chinidină, clorochină și altele. Baza tratamentului tulburărilor de ritm și de conducere din intoxicațiile acute rămîne terapia simptomatică și de susținere și administrarea de antidot specific, chimic sau farmacodinamic, în cazurile în care substanța toxică are antidot. Astfel, în intoxicația cu compuși organofosforici, tulburările de ritm și de conducere cedează rapid cînd se administrează, la timp și în doze adecvate, atropină și activatori de colinesterază și cînd aceste măsuri terapeutice sînt conjugate cu terapia funcțională și simptomatică. În aritmiile din intoxicațiile acute cu digitală, se aplică tratamentul cu clorură de potasiu și xilină și, *in extremis*, stimularea electrică endocavitară. În aritmiile digitalice, potasiul trebuie administrat cu multă grijă, numai în cazurile cînd valoarea lui serică este sub limitele normale (Risler și colab., 1975), deoarece în unele cazuri de intoxicație acută severă cu digoxin, s-a semnalat prezența hiperpotasemiei (Smith și Willerson, 1971), datorată, probabil, inhibiției pompei ATP-azice de la nivelul membranei celulelor miocardice (Glynn, 1964). Hiperpotasemia răspunde repede la administrarea intravenoasă de glucoză și insulină. Citrin și colab. (1973) comunică un caz de intoxicație voluntară cu digoxin, care a evoluat cu oprire atrială și ventriculară și la care stimularea electrică cu *pacemaker* extern (inserat transvenos) a salvat viața bolnavului. În timpul evoluției, au fost constatate următoarele tulburări de ritm și de conducere: oprire atrială cu oprire ventriculară; oprire atrială cu ritm joncțional de scăpare cu frecvență joasă, neinfluențată de atropină; ritm atrial cu bloc AV gradul I; ritm atrial cu bloc AV gradul II, tip Mobitz I (Wenckebach); ritm joncțional cu scăpare influențat de atropină. Noile metode folosite cu succes în condiții experimentale, ca administrarea de anticorpi specifici ai glicozizilor digitalici, nu sînt încă de uz clinic. Tahiaritmiile ventriculare consecutive intoxicației cu fenotiazine sînt accentuate de chinidină și procainamidă, droguri antiaritmice ale căror efecte toxice sînt identice cu ale fenotiazinelor; de aici decurge contraindicația formală a chinidinei și procainamidei în aritmiile din into-

Scanned with OKEN Scanner

xicaţiile cu fenotiazine. Deoarece aritmiile provocate de fenotiazine sînt, de regulă, rezultatul reintrării impulsului (la rîndul ei, secundară conducerii decrementiale), este logic să se folosească droguri care cresc viteza de conducere prin fibrele miocardice. Drogul de elecţie este xilina, care se aplică intravenos „in bolus", în doză de 100—200 mg, doză ce se repetă sau, mai bine, în perfuzie intravenoasă, în doză de 3 mg/min. În cazurile în care administrarea intravenoasă de xilină nu poate fi practicată, din cauza dificultăţii de a prinde o venă superficială, pînă la denudarea unei vene profunde, putem folosi calea intramusculară, injectînd o doză de 200—300 mg la intervale de 2—3 ore (este preferabil să se folosească soluţia de xilină 2% sau 4%). Administrarea intramusculară poate înlocui pe cea intravenoasă, în cazurile de tahicardie ventriculară, care nu se asociază cu tulburări hemodinamice şi clinice grave. După abolirea tahicardiei ventriculare cu xilină, poate ieşi la iveală o bradicardie sinusală de fond sau o oprire sinusală cu răspuns idioventricular lent. Într-o asemenea situaţie se impune stimularea electrică printr-un *pacemaker* transvenos. Dacă tahiaritmia nu cedează la xilină şi dacă apar episoade de fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară, stimularea electrică endocavitară rămîne singurul mijloc terapeutic (Fowler şi colab., 1976). Odată *pacemaker*-ul plasat, se pot încerca şi antiaritmicele, respectiv xilina şi propranololul. Se încearcă mai întîi tratamentul cu xilină, iar cînd acesta nu este eficace, se trece la administrarea de propranolol intravenos, în doză de 0,1 mg/min., pînă la doza totală de 5—10 mg. Deoarece propranololul are tendinţa de a produce bradiaritmie, el nu trebuie folosit decît împreună cu stimularea electrică endocavitară. Fibrilaţia ventriculară se tratează prin aplicarea şocului electric extern. În intoxicaţia cu imipramină, lactatul de sodiu, în soluţie molară, în doză de 400—1 200 ml (400—1 200 mEq Na) ar reprezenta, după unii autori (Bismuth şi colab., 1968), cea mai eficace metodă terapeutică a aritmiilor şi tulburărilor de conducere. Autorii consideră că apariţia semnelor de insuficienţă cardiacă congestivă subacută nu contraindică, ci dimpotrivă, face necesară administrarea acestui antidot, riscul edemului pulmonar acut fiind minor. Procainamida, ajmalina şi betablocantele sînt nu numai inutile, dar chiar periculoase dacă se aplică în tratamentul aritmiilor din intoxicaţia acută cu imipramină amitriptilină şi alte antidepresive triciclice. De asemenea, şocul electric este deseori sau ineficace sau responsabil de fibrilaţia ventriculară. Mijlocul terapeutic cel mai eficace este stimularea electrică prin *pacemaker* extern combinată cu administrarea de lactat de sodiu, în perfuzie intravenoasă. Înainte de aplicarea *pacemaker*-ului, se poate încerca fizostigmina, intravenos, în doză de 2—4 mg, repetată după 3—4 ore (Bernards, 1973).

## Şocul exotoxic

Studiile experimentale şi clinice, efectuate îndeosebi în ultimii 10 ani, cu privire la mecanismul de producere, modul de manifestare şi tratamentul insuficienţei cardiovasculare din intoxicaţiile acute exogene, au dus la concluzia că la tipurile clasice de şoc (traumatic, hemoragic,

Scanned with OKEN Scanner

cardiogenic, septic) se adaugă şocul exotoxic provocat de agresiunea chimică.

**Etiopatogenia.** Substanţele toxice, care — printr-un mecanism sau altul — pot determina stare de şoc, sînt cuprinse în tabelul 7—3. Şocul exotoxic are ca verigă patogenică comună cu celelalte tipuri de şoc tulburările care se produc la nivelul microcirculaţiei, tulburări astăzi din ce în ce mai bine cunoscute. Şocul exotoxic are însă particularităţi etiopatogenice, care-l deosebesc fundamental de celelalte tipuri de şoc. Aceste particularităţi au început să fie descifrate abia în ultima decadă (Luzhnikov şi colab., 1978). În determinismul patogenic al şocului toxic intervin o multitudine de factori, printre care cei mai importanţi sînt : hipovolemia, vasoplegia şi diminuarea activităţii de pompă a inimii. Hipovolemia din intoxicaţiile acute poate fi absolută sau relativă. Hipovolemia absolută se întîlneşte în intoxicaţiile acute care evoluează cu diarei profuze (ciuperci, colchicină, arsenic etc.), vărsături incoercibile (arsenic), hemoragii digestive (substanţe caustice ingerate în cantităţi şi concentraţii mari) şi pierderi de apă şi electroliţi prin transpiraţii profuze. Hipovolemia relativă, care constă în păstrarea masei sanguine cu scăderea volumului circulant efectiv, este provocată de blocarea unei cantităţi mari de sînge în venele de capacitanţă. Un astfel de tip de hipovolemie se întîlneşte în intoxicaţiile cu tranchilizante, barbiturice şi alte substanţe deprimante ale sistemului nervos. Cel de al doilea factor, şi anume vasoplegia, intervine într-un mare număr de intoxicaţii acute, printre care intoxicaţia cu oxid de carbon, cianuri, meprobamat, benzodiazepine, alcooli, disulfiram, hidrogen sulfurat, medicamente blocante alfa-adrenergice, ganglioplegice, nitriţi etc. Mecanis-

*Tabelul 7—3*

**Substanţe care produc mai frecvent stare de şoc prin mecanisme directe sau indirecte**

1 Acetanilida
2 Acetilena
3 Acetona
4 Acidul acetic
5 Acidul acetilsalicilic
6 Acidul boric
7 Acidul cianhidric
8 Acidul etacrinic
9 Acidul lactic
10 Acizii tari
11 Alchilbenzenii
12 Alcool etilic
13 Alcoolul izopropilic
14 *Amanita muscaria*
15 *Amanita phalloides*
16 Amfetamina
17 Aminofilina
18 Amoniacul
19 Antalcolul
20 Antihistaminicele
21 Antiamoniul
22 Antivitaminele K
23 Arsina
24 Atropina
25 Barbituricele
26 Bazele tari
27 Benzedrina
28 Biclorura de mercur
29 Bioxidul de sulf
30 Bromura de metil
31 Cafeina
32 Cantaridina
33 Carbamazepina
34 Cianurile
35 Chinina
36 Cloralhidratul
37 Clorobenzenul
38 Clorochina
39 Clornitrobenzenul
40 Clorul
41 Clorura ferică
42 Clorura mercurică
43 Clorura de tetraetilamoniu
44 Clorura de zinc
45 Codeina
46 Colchicina
47 Cromaţii
48 Cuprul
49 Derivaţii de petrol
50 Dicloretanul
51 Dinitrobenzenul
52 Dinitrocrezolul
53 Diureticele mercuriale
54 Etanolul
55 Etilenglicolul
56 Fenolul
57 Fenotiazinele
58 Fierul
59 Fluorurile
60 Formaldehida
61 Fosfaţii
62 Fosforul
63 Fosgenul
64 Hidrochinona
65 Hidrogenul arseniat
66 Hidrogenul sulfurat
67 Insecticidele organofosforate
68 Iodul
69 Izoniazida
70 Meprobamatul
71 Metanolul
72 Naftalina
73 Nicotina
74 Nitratul de argint
75 Nitraţii
76 Nitriţii
77 Oxidul de carbon
78 Permanganaţii
79 Plumbul
80 Salicilaţii
81 Sărurile de cupru
82 Sulfatul feros
83 Sulfura de carbon
84 Tetraclorura de carbon
85 Tricloretilena

mele prin care se realizează paralizia reglării motricităţii vasculare sînt multiple : deprimarea centrilor vasomotori din trunchiul cerebral, blocarea receptorilor alfa-adrenergici de la nivelul arteriolelor, blocarea influxului nervos la nivelul ganglionilor simpatici, depleţia catecolaminică şi eliberarea de acetilcolină etc. Paralizia centrilor vasomotori din trunchiul cerebral a fost mult timp incriminată ca factor principal în producerea hipotensiunii arteriale şi a aşa-numitului „şoc vasogenic" din intoxicaţiile acute cu substanţe deprimante ale sistemului nervos central. Studii ulterioare (Weil şi Shubin, 1967) au arătat că, cel puţin pentru barbiturice, deprimarea centrilor vasomotori nu este factorul principal, deoarece în intoxicaţia acută cu aceste substanţe hipotensiunea arterială este întovărăşită de o rezistenţă vasculară normală sau chiar uşor crescută. Această constatare arată că centrii vasomotori, terminaţiile simpatice vasoconstrictoare şi musculatura netedă arteriolară rămîn nealterate sub raport funcţional. Ca atare, insuficienţa cardiovasculară din intoxicaţia acută cu barbiturice nu se poate explica prin deprimare vasomotorie primitivă, starea de şoc fiind rezultatul altor factori patogenici, printre care hipovolemia şi scăderea activităţii de pompă a inimii. Andryukin şi Luzhnikov (1976) au studiat tulburările cardiovasculare care se ivesc la bolnavii în comă barbiturică. Rezultatele cercetărilor au arătat că în coma barbiturică profundă alterările cardiovasculare sînt severe, mergînd pînă la starea de şoc. Aceste tulburări se exprimă prin tahicardie, reducere a intensităţii zgomotelor cardiace, hipotensiune arterială şi scădere a presiunii arteriale medii, scădere sau creştere a presiunii venoase, diminuare a vitezei de circulaţie a sîngelui, scădere a ejecţiei cardiace, scădere a minut-volumului şi masei sanguine circulante, scădere sau creştere a rezistenţei periferice totale şi modificare a activităţii fazice a inimii. Autorii consideră că tulburările cardiovasculare, inclusiv şocul, care însoţesc intoxicaţia acută severă cu barbiturice (coma barbiturică profundă), sînt determinate de mecanisme complexe, în care un rol important ar reveni, în primul rînd, efectelor toxice imediate ale barbituricelor asupra sistemului nervos central (centrii vasomotor, respirator şi alţi centri) şi în al doilea rînd, efectelor toxice asupra sistemului cardiovascular (deteriorarea funcţiei contractile a miocardului). Trebuie remarcat că nu numai arteriolele şi celelalte vase de rezistenţă sînt, în mod normal, supuse influenţelor vasomotorii, ci şi venele mari şi mici, al căror tonus vasomotor este dependent atît de factorul umoral, cît şi de stimulii nervoşi. Privit din acest punct de vedere, aşa-numitul şoc vasogenic poate reprezenta o insuficienţă de vasoconstricţie la nivelul vaselor precapilare de rezistenţă, al vaselor postcapilare de capacitanţă sau la nivelul ambelor. Aşa, de exemplu, şocul din intoxicaţia cu nitriţi s-ar produce în exclusivitate prin dilatarea venulelor şi venelor. Faptul că în intoxicaţia cu barbiturice rezistenţa vasculară poate fi normală, nu exclude posibilitatea vasodilataţiei paralitice, ca element important în geneza insuficienţei cardiovasculare acute din intoxicaţiile severe cu aceste substanţe. Cel de al treilea factor care intervine în şocul toxic, alături de hipovolemie şi vasoplegie, este diminuarea activităţii de pompă a inimii. În intoxicaţiile care

Scanned with OKEN Scanner

produc tulburări grave de ritm și de conducere (bradicardii sau tahicardii extreme), diminuarea funcției de pompă a inimii reprezintă factorul principal în determinismul șocului, ceea ce realizează un adevărat șoc cardiogenic aritmic. Deprimarea funcției contractile a miocardului prin distrofia acută miocardică toxică este, de cele mai multe ori, secundară șocului exotoxic însuși. Studii recente, efectuate de Luzhnikov și colab. (1978), au adus unele precizări cu privire la geneza și rolul leziunilor miocardice în șocul exotoxic. Autorii au determinat minut-volumul, indicele sistolic, debitul pe bătaie, indexul pe bătaie, volumul sanguin circulant și rezistența vasculară periferică în șocul exotoxic compensat și decompensat din intoxicațiile acute cu substanțe caustice, dicloretan, somnifere și compuși organofosforici. În șocul compensat, s-au constatat unele modificări ale acestor parametri hemodinamici : diminuarea debitului pe bătaie și a minut-volumului, scăderea masei sanguine circulante și o discretă creștere a rezistenței vasculare periferice cu tensiunea arterială normală sau crescută. În șocul exotoxic decompensat, s-au constatat : scăderea progresivă a tensiunii arteriale (sub 100/60 mmHg), scăderea debitului cardiac cu 30—70% față de debitul normal și creșterea rezistenței vasculare periferice. În șocul compensat, electrocardiograma a pus în evidență unele modificări : tahicardie (100—125/min.), unde R hipervoltate, modificări ischemo-lezionale de fază terminală, semne de supraîncărcare ventriculară dreaptă și unele modificări de ritm și de conducere (extrasistole ventriculare izolate, tulburări de conducere intraventriculară). În șocul decompensat, modificările electrocardiografice au fost mai numeroase și mai intense : tahicardie sinusală marcată (125—150/min.), unde R microvoltate și unde T și P aproape izoelectrice iar cu cîteva ore înainte de deces, tulburări de ritm și de conducere de diferite tipuri (extrasistole ventriculare, bloc AV gradul I, ritm idioventricular, ritm joncțional lent, fibrilație atrială cu ritm rapid). În intoxicațiile cu substanțe caustice, tulburările de ritm, ca și modificările de fază terminală au fost absente. În intoxicația cu insecticide organofosforice, s-au observat cele mai grave tulburări de ritm și de conducere, probabil, din cauza blocării receptorilor acetilcolinici din miocardul contractil. Studiul timpilor sistolici, efectuat de aceiași autori (Luzhnikov și colab., 1978), a arătat de asemenea modificări. În șocul compensat, s-a constatat o scurtare a fazei de contracție izometrică și tendința de scurtare a perioadei de ejecție, ca și creșterea vitezei de contracție ventriculară, modificări ce indică o hiperfuncție cardiacă compensatorie sau un sindrom hiperdinamic fazic, ca răspuns la „traumatismul chimic". Modificările contractilității miocardice, în această fază a șocului, par să nu joace un rol important în tulburările hemodinamice, cu excepția intoxicațiilor în care substanța toxică are un efect cardiotoxic specific („efect cardiotoxic specific primitiv"). În șocul decompensat, atrage atenția îndeosebi creșterea perioadei de contracție asincronă și a perioadei de punere în tensiune, ceea ce indică nu numai modificarea condițiilor hemodinamice cardiace (performanța cardiacă), ci și o perturbare a proceselor de interschimb energetic la nivelul miocardului. În esență, este vorba de o diminuare

Scanned with OKEN Scanner

a funcţiei contractile a miocardului, care, alături de hipovolemie şi întoarcerea venoasă scăzută, constituie un parametru al hipodinamiei funcţionale din această fază a şocului. Alterările ulterioare ale microcirculaţiei, ca şi hipoxia, determină perturbări în metabolismul miocardic şi apariţia de modificări distrofice secundare ale fibrei miocardice („efect cardiotoxic secundar nespecific"). Împărţirea efectelor cardiotoxice în specifice primare şi nespecifice secundare, în şocul exotoxic, este arbitrară, deoarece aceste efecte nu se exclud reciproc, ci exprimă forme clinice diferite ale unei distrofii miocardice toxice, care apar mai rapid sau mai lent. Această împărţire are totuşi importanţă practică din punct de vedere terapeutic. Distrofia miocardică toxică primară şi specifică ce se dezvoltă în intoxicaţiile cu substanţe cardiotoxice (organofosforice, amitriptilină etc.) are ca tratament de bază administrarea de antidot (atropină, fizostigmină), care urmăreşte în primul rînd îndepărtarea tulburărilor de ritm. Distrofia miocardică toxică secundară şi nespecifică are ca tratament măsurile de terapie funcţională, care urmăresc corectarea alterărilor metabolice şi susţinerea capacităţii contractile a miocardului.

**Simptome şi semne.** În şocul exotoxic predominant hipovolemic, prin pierdere de apă şi electroliţi sau sînge, semnele clinice sînt, printre altele, cele ale unui sindrom de deshidratare : limbă uscată, uneori prăjită ; axile uscate ; turgor modificat ; secreţii vîscoase ; urini concentrate ; vene colabate ; puls slab şi depresibil ; oligurie. Presiunea venoasă centrală este scăzută, iar hematocritul crescut (în cazul cînd bolnavul nu are hipovolemie prin pierdere de sînge). În şocul exotoxic predominant vasoplegic, semnele clinice constau în hipotensiune arterială, lipotimii, tahicardie, tegumente calde, umede şi roz, cu umplere capilară deosebit de rapidă, urini normale cu diureză uşor scăzută. După cum se vede, în realitate nu este vorba de un şoc adevărat, ci numai de o tulburare hemodinamică cu potenţial de evoluţie către şoc. În şocul exotoxic predominant cardiogenic, simptomele şi semnele cele mai importante sînt cele ale tulburărilor de ritm şi de conducere, care intervin în determinismul patogenic al şocului. De aceea este indispensabilă monitorizarea electrocardiografică a bolnavilor, metodă esenţială în surprinderea precoce a tulburărilor de ritm şi de conducere şi în urmărirea evoluţiei acestora în cursul tratamentului.

**Tratamentul antidotic şi antiaritmic.** În aplicarea măsurilor terapeutice, trebuie să ţinem seama de predominanţa factorilor hipovolemic, vasoplegic, cardiogenic şi a altor factori (insuficienţa respiratorie acută şi îndeosebi asfixia, insuficienţa renală şi hepatică acută, ca şi infecţiile bronhopulmonare, care accentuează insuficienţa respiratorie acută) care concură la determinismul insuficienţei circulatorii acute sau şocului exotoxic. Un tratament cît mai adecvat necesită monitorizarea presiunii venoase centrale, determinarea echilibrului acidobazic şi gazelor respiratorii. Cînd şocul exotoxic este precedat de insuficienţă respiratorie acută cu hipoxemie şi hipoxie majoră, ventilaţia bolnavului, în scopul corectării acestor tulburări, reprezintă prima măsură terapeutică şi cea mai importantă, care vizează şocul exotoxic. În şocul predominant oli-

Scanned with OKEN Scanner

gohemic sau hipovolemic, obiectivul terapeutic esențial este refacerea volumului sanguin circulant efectiv, ținîndu-se seama de valorile tensiunii arteriale, ale presiunii venoase centrale și de rezistența vasculară periferică, apreciată clinic sau prin determinări hemodinamice. În cazurile care evoluează cu hipotensiune arterială, presiune venoasă centrală scăzută și rezistență vasculară periferică scăzută (tegumente calde, vene colabate, axile uscate), administrăm, în perfuzie intravenoasă, 500—1 000 ml Dextran-70, în ritm de 10 ml/min., pînă la creșterea presiunii venoase centrale la 10 cm $H_2O$. Se continuă perfuzia cu doze duble sau triple de soluții cristaloide izotonice (glucoză 5% sau ser fiziologic), reglînd ritmul perfuziei în așa fel, încît presiunea venoasă centrală să se mențină între 10—15 cm $H_2O$. În cazurile care evoluează cu hipotensiune arterială, presiune venoasă scăzută și rezistență periferică crescută (tegumente reci, uneori palide, iar alteori marmorate ; puls filiform sau nedeterminabil la artera radială ; anurie ; acidoză metabolică ; hematocrit crescut ; diarei și vărsături ; hemoragii digestive), administrăm, în perfuzie intravenoasă, Dextran-40, în doză de 500—1 000 ml, în ritm de 10 ml/min. sau, în caz de hemoragii, Dextran-70 și sînge, în părți egale, în același ritm. Se continuă perfuzia cu soluții de cristaloizi, în doze duble sau triple, și se reglează în așa fel încît presiunea venoasă centrală să fie menținută între 10—15 cm $H_2O$. Pentru combaterea vasoconstricției, se administrează Hydergine, 0,3 mg (una fiolă), la fiecare 30—60 min. sau Regitine (fentolamină), 10 mg (una fiolă), la fiecare 100—150 ml de lichide perfuzate, pînă la obținerea unei umpleri capilare satisfăcătoare, cu condiția menținerii presiunii venoase centrale în limitele a 10—15 cm $H_2O$. În cazurile care evoluează cu hipotensiune arterială, presiune venoasă centrală normală sau crescută și rezistență vasculară periferică variabilă (semne de insuficiență miocardică și de hipovolemie), refacerea volemiei se face lent și progresiv, sub controlul strict al presiunii venoase centrale. În funcție de natura toxicului, administrăm digitală, glucagon sau izoproterenol, în doze inotropice, respectînd cu strictețe contraindicațiile glicozizilor digitalici. În același timp, cînd rezistența vasculară periferică este crescută, administrăm doze moderate de Hydergine, intravenos sau intramuscular, cîte 0,15—0,30 mg, la intervale de 6—8 ore. În șocul predominant vasoplegic, obiectivul esențial terapeutic constă în administrare de substanțe vasopresoare, în cazul cînd tensiunea arterială rămîne sub valoarea de 80 mmHg, un interval mai lung de 30 min. după administrarea de lichide volumice. Este de reținut că și în acest tip de șoc creșterea volumului circulant efectivă, prin perfuzia de lichide, este una din măsurile terapeutice esențiale. Pentru combaterea vasoplegiei (obținerea efectului vasoconstrictor) folosim, în funcție de toxicul în cauză, noradrenalina, fenildietilamina, efedrina și hipertensina. Noradrenalina (Norartrinal) se folosește în intoxicațiile în care toxicul nu produce hiperexcitabilitate miocardică. Ea este contraindicată în intoxicațiile cu solvenți organici, compuși organoclorați, compuși organofosforici, medicamente betastimulante, digitalice și altele, ca și în cazurile de hipopotasemie, pentru considerentul că poate declanșa aritmii, uneori fatale (fibrilație ven-

triculară). Se administrează în ritmul iniţial de 1—5 micrograme/min. din soluţia 8 mg : 1 000 ml lichid de perfuzie. Se reglează ritmul perfuziei pentru menţinerea valorilor maxime ale tensiunii arteriale în limitele a 90—110 mmHg. Concomitent cu noradrenalina, se administrează lichide volumice şi se corectează acidoza, hipoxia şi diselectrolitemia. Dacă continuarea perfuziei de noradrenalină este urmată de apariţia semnelor de ischemie tegumentară (paloare, tegumente reci, puls capilar şi umplere capilară scăzute), aceasta se înlocuieşte cu fenildietilenamina (Efortil), în doză de 30—50 mg (3—5 fiole), introduse în 1 000 ml lichide volumice şi perfuzate în ritm adecvat pentru menţinerea tensiunii arteriale la valorile amintite. În acelaşi timp, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon, în doză de 500—1 000 mg/24 de ore, intravenos. Cînd prescriem noradrenalină trebuie să ţinem seama de faptul că această amină vasopresoare este aritmogenă, produce ischemie renală, tegumentară şi mezenterică prelungită, favorizează fenomenul de *sludge*, produce fenomenul de dependenţă catecolaminică, favorizează evoluţia şocului exotoxic către stadiul de ireversibilitate. În intoxicaţiile cu substanţe care cresc excitabilitatea miocardică la catecolamine, în care noradrenalina este contraindicată, se administrează hipertensina (Angiotensina) şi vasopresina, care nu măresc excitabilitatea şi consumul de oxigen al miocardului. În şocul vasoplegic din intoxicaţia cu fenotiazine, benzodiazepine, barbiturice, neuroleptice şi clonidină este de preferat folosirea angiotensinei. Utilitatea administrării de corticosteroizi, în şocul exotoxic, ca dealtfel şi în insuficienţa cardiovasculară acută, în general, suscită încă discuţii, eficacitatea corticoterapiei în sindromul de şoc, la om, fiind insuficient probată (se exclude şocul anafilactic şi cel endotoxinic). De regulă, în şoc nu există o insuficienţă corticosuprarenală, cu excepţia unor intoxicaţii în care toxicul se distribuie cu predominanţă în glandele corticosuprarenale. Dimpotrivă, în şoc, concentraţia corticosteroizilor în sînge creşte, ca urmare a acţiunii factorului etiologic stresant ; rezultă că în şoc terapia cortizonică nu are caracter de substituţie, iar pentru a fi eficace, trebuie aplicată în doze foarte mari (20—30 mg/kg metilprednisolon sau 4—8 mg/kg dexametazon sau doze echivalente de alte preparate). Administraţi în fazele tardive ale şocului, corticosteroizii sînt lipsiţi de eficacitate, indiferent de doză. În şocul exotoxic determinat, în principal, de factorul cardiogenic aritmic, tratamentul constă în administrarea de antidot şi în instituirea măsurilor de terapie funcţională şi de susţinere. În aritmiile severe, în care digitalicele, medicaţia antiaritmică şi şocul electric extern sînt contraindicate, tratamentul de elecţie este stimularea artificială printr-un *pacemaker* extern.

## Oprirea circulaţiei

Oprirea circulaţiei sau stopul cardiac constă în dispariţia sau reducerea extremă, la gradul de incompatibilitate cu viaţa, a funcţiei de pompă a inimii.

**Etiopatogenia.** În toxicologia clinică, oprirea circulaţiei sau stopul cardiac se produce în condiţii etiologice foarte variate (Dreissbach, 1971) : anestezia generală, intoxica-

ția acută cu gaze toxice (oxid de carbon, acid cianhidric, hidrogen sulfurat etc.), inhalarea de vapori de solvenți cloraţi (tricloretilenă etc.), intoxicația acută cu insecticide organofosforate sau organoclorate, injectarea de anestezice locale, supradozajul sau ingestia accidentală și voluntară de droguri cardiotoxice, asfixia provocată de edemul pulmonar acut toxic, ca și sensibilizarea la anumite medicamente și reacțiile adverse la substanțele de contrast. Abolirea ejecției sistolice se produce prin trei mecanisme principale: lipsa contracției ventriculare, contracția ventriculară ineficace și fibrilația ventriculară. Absența contracției miocardului ventricular, care coincide cu dispariția activității electrice ventriculare, realizează oprirea propriu-zisă a inimii sau oprirea cardiacă adevărată. Este cel mai frecvent mecanism de oprire a circulației. Atît atriile, cît și ventriculele nu manifestă nici o activitate mecanică sau electrică. Uneori, atriile continuă să se contracte, fără ca aceste contracții să se extindă la ventricule, care rămîn imobile, fără activitate mecanică (electrocardiograma înregistrează doar undele P). Oprirea inimii se produce de regulă în diastolă, oprirea în sistolă fiind foarte rar întîlnită în clinica umană. Cordul oprit în diastolă continuă să consume oxigen, dar în proporție de numai 16—40% din cantitatea de oxigen pe care o consumă inima în activitate. Acest fapt nu este valabil în intoxicațiile cu gaze asfixiante, ca acidul cianhidric. Cînd măsurile de resuscitare sînt aplicate în timp util, cordul oprit în diastolă își poate relua activitatea, dacă modificările fibrelor miocardice nu sînt ireversibile.

Cea de-a doua modalitate de oprire a circulației se realizează prin contracții ventriculare ineficace. Sistolele ineficace sau cordul ineficace se caracterizează prin reducerea extremă, sub limitele compatibilității cu viața, a debitului cardiac. Contracția ventriculară ineficace reprezintă un stadiu premergător opririi inimii în diastolă, precum și faza premergătoare a fibrilației ventriculare. Scăderea ejecției ventriculare, pînă aproape de dispariție, este determinată de scăderea umplerii diastolice ventriculare, care caracterizează unele stări de șoc (șocul hipovolemic sever) și unele tahicardii extreme (care reduc excesiv diastola). Activitatea electrică ventriculară este prezentă în timpul contracțiilor ventriculare ineficace. În sfîrșit, cel de-al treilea mecanism al opririi circulației este reprezentat de fibrilația ventriculară, care, după cum se știe, constă în contracții totalmente anarhice ale fibrelor miocardice, realizînd o mișcare vermiculară cu efect hemodinamic nul. Oprirea circulației prin fibrilație ventriculară coincide cu o activitate electrică patologică a inimii. Fibrilația ventriculară poate fi cauza opririi circulatorii, dar și consecința acesteia, cînd oprirea circulației se produce prin contracția ventriculară ineficace. Fibrilația ventriculară este precedată uneori de *flutter* ventricular și anunțată de extrasistole ventriculare și de tahicardia paroxistică ventriculară, ce duce la fibrilație ventriculară.

**Consecințele opririi circulației.** Oprirea circulației are grave consecințe hemodinamice, respiratorii, metabolice și celulare. În numai cîteva secunde de la instalarea opririi circulației, orificiile inimii devin

Scanned with OKEN Scanner

beante, iar presiunile sub care circulă sîngele în inimă, vene, artere se egalizează, gradientele hemodinamice dispărînd (ele se echilibrează între 10—20 mmHg). Deficitul de irigaţie a centrilor vegetativi din trunchiul cerebral declanşează oprirea respiraţiei sau asfixia acută, cu consecinţele ei : anoxemie, hipercapnie, acidoză respiratorie necompensată. Oprirea circulaţiei determină întreruperea rapidă a activităţii metabolice celulare : anoxie, acidoză metabolică necompensată. Aceste consecinţe interesează în mod deosebit cele două organe vitale : creierul şi inima. Într-un interval de 3—4 min., oprirea circulaţiei provoacă leziuni cerebrale definitive. Activitatea miocardică normală poate fi însă reluată, chiar după 2—3 ore de anoxie.

**Simptome şi semne.** Oprirea circulaţiei determină simptome şi semne caracteristice, care permit punerea rapidă a diagnosticului : pierderea stării de conştienţă ; oprirea respiraţiei ; paloare, cianoză şi răcirea tegumentelor ; dispariţia pulsului la arterele mari ; tensiune arterială nulă ; absenţa zgomotelor cardiace. Pentru stabilirea mecanismului care stă la baza opririi circulaţiei este însă necesară electrocardiograma, care nu poate fi însă obţinută decît la bolnavii internaţi şi monitorizaţi. În cazul opririi inimii în diastolă, activitatea electrică lipseşte, traseul electrocardiografic înregistrînd numai linia izoelectrică. În fibrilaţia ventriculară, electrocardiograma înscrie undele caracteristice acestei grave tulburări de ritm. În cazurile de sistole ineficace, chiar dacă bolnavul este monitorizat, electrocardioscopia nu are valoare diagnostică, deoarece chiar în cazul înregistrării unor unde de aspect normal, ejecţia ventriculară poate fi nulă. În asemenea cazuri, electrocardioscopia poate întîrzia diagnosticul de oprire circulatorie (moarte clinică) şi instituirea, în timp util, a tratamentului. Oprirea circulaţiei poate fi precedată, în unele cazuri, de semne clinice şi electrocardiografice premonitorii care ne permit stabilirea mai precisă a momentului instalării acesteia. Semnele clinice premonitorii sînt relativ puţine : aritmii cardiace, scăderea progresivă a tensiunii arteriale, apariţia cianozei extremităţilor, instalarea stării de şoc. Alterările electrocardiografice care prevestesc oprirea circulaţiei sînt : rărirea bruscă, în cîteva minute, a frecvenţei cardiace ; instalarea unor tulburări de ritm al căror centru de comandă coboară din ce în ce mai jos, spre masa miocardului ventricular ; alungirea progresivă a intervalului P—R şi a intervalului Q—T ; apariţia de modificări ischemo-lezionale (inversări de unde T şi denivelări ale segmentului ST).

**Tratamentul.** Nu orice oprire circulatorie este reversibilă de susceptibilă de resuscitare cardiacă. Resuscitarea este indicată numai în cazurile în care oprirea cardiacă survine ca un fenomen acut, pe un cord care nu prezintă leziuni difuze ireversibile. Chiar dacă această condiţie este îndeplinită, resuscitarea cardiacă nu-şi are sensul după scurgerea celor 3—4 min. critice, de la debutul opririi circulaţiei. În practică, urgenţa pe care o comportă intervenţia terapeutică nu ne permite întotdeauna stabilirea cu exactitate a diagnosticului etiologic, a indicaţiei şi contraindicaţiei resuscitării cardiace. Acestea se stabilesc, de regulă, după intervenţie. Se consideră că este mai bine ca diagnosticul exact al cauzei



Scanned with OKEN Scanner

opririi circulației și indicația corectă a resuscitării cardiace să se stabilească retrospectiv decît să se ezite și să se accepte riscul de a nu aplica tratamentul la un bolnav care ar putea beneficia de el. Măsurile terapeutice de urgență urmăresc, în primul rînd, asigurarea unei circulații cu sînge oxigenat, prin ventilație artificială și masaj cardiac extern și, în al doilea rînd, reluarea activității de pompă a inimii. Ordinea în care acestea sînt aplicate depinde de mecanismul de producere a opririi circulației. Dacă oprirea circulației survine la un bolnav internat și monitorizat, la care se poate stabili imediat mecanismul de producere a acesteia, tratamentul trebuie să vizeze, în primul rînd, reluarea funcției de pompă a inimii. În cazul fibrilației ventriculare, se aplică imediat șocul electric extern. Cînd acesta nu este urmat de efectul dorit, se aplică ventilația artificială, masajul cardiac extern și terapia medicamentoasă. Dacă oprirea circulației se produce prin stop cardiac (absența contracțiilor ventriculare), tratamentul începe prin aplicarea unei puternice lovituri de pumn, în regiunea precordială (figura 7—1), care, în unele cazuri de bloc complet, poate acționa ca un stimul al activității cardiace. Dacă oprirea circulației survine la un bolnav nemonitorizat, pînă la conectarea acestuia la defibrilatorul electric, i se aplică o lovitură de pumn în regiunea precordială, după care se aplică defibrilarea electrică. Cînd nu dispunem de defibrilator și cînd lovitura de pumn nu este urmată de efectul dorit, se aplică măsurile standard de resuscitare cardiorespiratorie, respectiv respirația artificială, masajul cardiac extern etc.

*Fig. 7—1* — Manevra de aplicare a loviturii de pumn pe regiunea precordială a victimei.

*Ventilația artificială* constă în permeabilizarea căilor aeriene și respirația gură la gură (p. 165).

*Masajul cardiac extern.* Concomitent cu ventilația artificială, se instituie circulația artificială, prin masaj cardiac extern. El este indicat în toate cazurile de oprire a circulației, indiferent de mecanismul acesteia (oprirea inimii, sistole ineficace, fibrilație ventriculară). Masajul cardiac extern constă în comprimarea ritmică a treimii inferioare a sternului (niciodată a apendicelui xifoid !) și deplasarea acestuia către coloana vertebrală. Inima fiind situată între porțiunea inferioară a sternului și coloana vertebrală, comprimarea intermitentă a sternului se transmite acesteia, realizîndu-se o circulație artificială pulsatilă. În timpul opririi cardiace, deplasarea sternului către coloana vertebrală cu 3—5 cm poate produce creșteri ale presiunii sistolice din arborele arterial, pînă la valori de

Scanned with OKEN Scanner

100 mmHg şi chiar mai mari. Presiunea diastolică rămîne însă la valoarea zero, iar presiunea medie depăşeşte rareori 40 mmHg în arterele carotide (debitul carotidian nu depăşeşte un sfert sau o treime din cel normal). Pentru efectuarea masajului cardiac extern, victima trebuie aşezată rapid în poziţie orizontală şi în uşor Trendelenburg, pe sol sau pe podea. Salvatorul se aşază lateral, în genunchi şi, cu palmele suprapuse pe treimea inferioară a sternului victimei, îl comprimă puternic, folosind greutatea propriului corp, astfel încît sternul să se deplaseze cu 3—5 cm către coloana vertebrală (figura 7—2). După compresie, braţele salvatorului se relaxează fără a fi ridicate de pe stern, permiţînd revenirea acestuia la poziţia iniţială. Ritmul compresiilor pe stern trebuie să fie de 60—80/min. Cînd resuscitarea cardiopulmonară e făcută de către un singur salvator, alternanţa insuflaţiilor cu masajul cardiac extern trebuie să fie de 1 : 5. Salvatorul execută trei insuflaţii gură la gură, adînci şi rapide, după care tot el efectuează 15 compresiuni sternale, cu un ritm de 80/min. În cazul în care resuscitarea cardiopulmonară este efectuată de doi salvatori (figura 7—3), unul dintre ei execută compresiunile sternale, într-un ritm de 60—80/min., iar cel de-al doilea execută cîte o insuflaţie profundă şi rapidă, după 5 compresiuni. Dacă victima căreia i se aplică masajul cardiac extern se află în pat, este

*Fig. 7—2* — Resuscitarea cardiopulmonară efectuată de către un singur salvator : 3 insuflaţii şi 5 comprimări ale sternului, într-un ritm de 80/min.

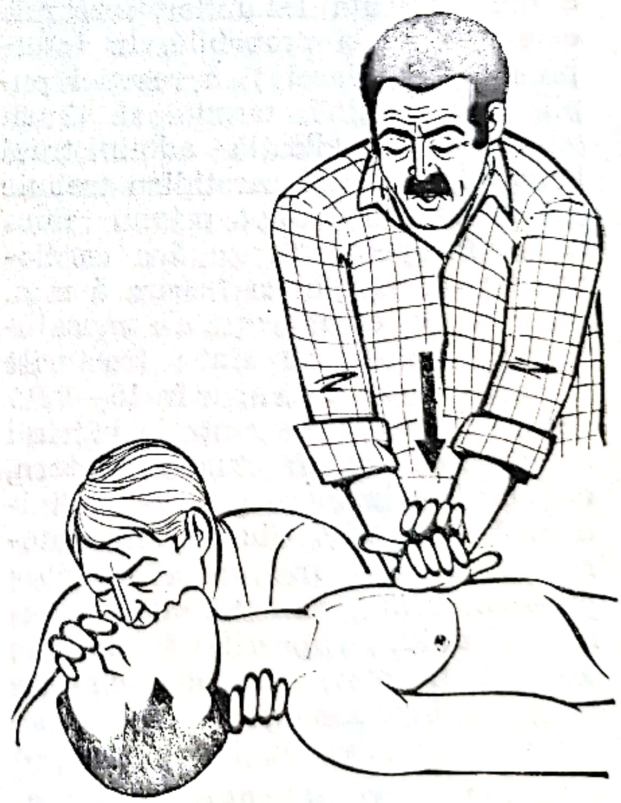

*Fig. 7—3* — Resuscitarea cardiopulmonară efectuată de doi salvatori (5 compresiuni sternale, într-un ritm de 60/min şi fără pauză ventilatorie ; cîte o insuflaţie după 5 compresiuni sternale).

Scanned with OKEN Scanner

obligatorie introducerea unui plan dur (scîndură etc.) sub toracele victimei pentru a se asigura eficacitatea masajului. Eficiența ventilației artificiale și a masajului cardiac se apreciază prin apariția pulsului la nivelul vaselor mari, sincron cu compresiunile sternale, prin dispariția midriazei și prin recolorarea tegumentelor. Reacția pupilară trebuie determinată periodic, deoarece furnizează cele mai valoroase date cu privire la oxigenarea creierului victimei. Cînd reflexul fotomotor este prezent, fluxul sanguin cerebral este adecvat. Cînd pupilele rămîn areactive la lumină, circulația cerebrală este insuficientă, iar leziunile cerebrale ireversibile sînt iminente sau deja instalate. Cînd midriaza coexistă cu prezența reacției pupilare la lumină, iminența leziunilor cerebrale este mai puțin probabilă. În interpretarea midriazei și a reacției pupilare la lumină, trebuie să ținem seama de medicația administrată bolnavului. Pulsul carotidian trebuie palpat periodic : după primul minut de la începerea resuscitării cardiopulmonare și apoi la fiecare 5 min. Principalele complicații ale masajului cardiac extern sînt : fracturile condro-costale, care apar în 15—30% din cazuri (mai frecvente la bătrînii cu osteoporoză) ; fracturile de stern, emboliile pulmonare gazoase și lipidice (în 20—25% din cazuri), datorită în special fracturilor costale ; pneumotoraxul, hemotoraxul și hemopericardul ; rupturile de splină ; leziunile hepatice ; rupturile de vase sanguine intraabdominale, retroperitoneale sau intratoracice.

*Terapia medicamentoasă* are ca obiectiv reluarea activității de pompă a inimii și îndepărtarea consecințelor hemodinamice, metabolice și celulare ale opririi circulației. Terapia medicamentoasă necesită denudarea și canularea unei vene periferice, ca și instituirea unei perfuzii. Crearea accesului la o venă este posibilă numai în cazul în care masajul cardiac extern este eficient. Cînd terapia intravenoasă nu este posibilă, medicamentele strict necesare pentru pornirea cordului oprit se administrează intracardiac, în spațiul IV sau V intercostal stîng, la două lățimi de deget de marginea sternului. Controlul pătrunderii acului în cord se face prin aspirația de sînge în seringă. Terapia medicamentoasă se efectuează atît în timpul masajului cardiac extern, cît și după reluarea activității de pompă a inimii. Bicarbonatul de sodiu se folosește în soluție molară 8,4%, din care 1 ml = 1 mEq bicarbonat de sodiu. Se administrează intravenos, în doză inițială de 1 mEq/kg, fie „in bolus", fie în perfuzie continuă, timp de 10 min. Unii autori recomandă cîte 50 mEq bicarbonat de sodiu la fiecare 5 min. de masaj cardiac. Bicarbonatul de sodiu este necesar pentru combaterea acidozei metabolice. După reluarea activității de pompă a inimii, administrarea de bicarbonat de sodiu devine inutilă sau, dimpotrivă, periculoasă. În caz de fibrilație ventriculară, bicarbonatul de sodiu se administrează imediat după defibrilarea electrică. Dacă inima și-a reluat bătăile, se repetă doza de 1 mEq/kg. Este recomandabil ca la bolnavii spitalizați, administrarea dozelor ulterioare să se facă numai după determinarea prealabilă a gazelor sanguine din sîngele arterial și a pH-ului. Cînd aceste determinări nu sînt posibile, dozele ulterioare de bicarbonat de sodiu, administrate la intervale de 10 min., trebuie să fie jumătate din doza inițială, pentru a se evita alcaloza me-

Scanned with OKEN Scanner

tabolică şi hiperosmolaritatea. Bicarbonatul de sodiu inactivează catecolaminele, din care cauză nu se vor perfuza împreună. Cînd oprirea circulaţiei este provocată de oprirea inimii sau de fibrilaţia ventriculară, bicarbonatul de sodiu nu va fi folosit singur, ci în alternanţă cu adrenalina, în timpul masajului cardiac extern şi al ventilaţiei artificiale. În cazurile de oprire cardiacă, asociaţia acestor două droguri poate induce instalarea fibrilaţiei ventriculare, care poate fi apoi îndepărtată prin defibrilare electrică. În fibrilaţia ventriculară, bicarbonatul de sodiu şi adrenalina îmbunătăţesc starea miocardului şi cresc eficacitatea defibrilării electrice. Deşi în mod experimental, adrenalina produce fibrilaţie ventriculară, acţiunile acesteia de restabilire a activităţii electrice a cordului oprit în diastolă şi de creştere a eficacităţii defibrilării electrice, în fibrilaţia ventriculară, sînt astăzi bine documentate în clinica umană. Adrenalina creşte contractilitatea miocardului, creşte presiunea de perfuzie, scade pragul de defibrilare şi, în unele cazuri, restabileşte contractilitatea miocardică în disociaţia electromecanică. Se administrează intravenos sau intracardiac (cînd calea intravenoasă este impracticabilă), în doză de 0,5 ml din soluţia 1 : 1 000, diluată în 10 ml ser fiziologic sau ser glucozat izotonic 5%, la fiecare 5 min., în timpul resuscitării cardiopulmonare. Adrenalina poate fi înlocuită cu orciprenalina (Alupent), în doză de 0,3—0,5 mg ($^1/_2$—1 fiolă a 0,5 mg/1 ml), diluată în 5—10 ml ser fiziologic. Clorura de calciu creşte contractilitatea miocardului, produce alungirea sistolei şi creşte excitabilitatea ventriculară. Clorura de calciu este utilă în disociaţia electromecanică a inimii. În cazurile de oprire a inimii în diastolă, clorura de calciu poate reinstala activitatea electrică a acesteia. Clorura de calciu creşte eficacitatea defibrilării electrice. Doza variază de la caz la caz, în limite destul de largi. În practică, se folosesc 2,5—5 ml din soluţia 10% (3,4—6,8 mEq $Ca^{++}$), care se injectează intravenos, „in bolus", la intervale de 10 min. Dacă folosim gluconatul de calciu, doza trebuie să fie mai mare, şi anume 10 ml din soluţia 10% (4,8 mEq $Ca^{++}$), deoarece acest compus eliberează o cantitate mai mică de ioni de calciu/unitate de volum. Supradozarea calciului poate creşte calcemia, care poate fi urmată de efecte depresoare. Calciul nu se administrează împreună cu bicarbonatul de sodiu, deoarece amestecarea soluţiilor formează un precipitat. Ordinea în care se administrează medicamentele menţionate este în funcţie de evoluţia cazului. Bicarbonatul de sodiu se administrează, pe toată perioada resuscitării, în doză de 50 mEq, la fiecare 5 min. de masaj cardiac, indiferent de mecanismul de oprire a circulaţiei (fibrilaţie ventriculară, contracţii ventriculare ineficace, dispariţia contracţiei ventriculare). În cazurile în care oprirea circulaţiei este provocată de fibrilaţia ventriculară şi cînd această tulburare de ritm este identificată electrocardiografic (situaţie posibilă numai la bolnavii monitorizaţi) se aplică întîi şocul electric extern, eventual combinat cu administrarea intravenoasă a 100 mg xilină. Tentativele de defibrilare se repetă de cîteva ori, la intervale de 1—2 min., timp în care nu se întrerupe respiraţia artificială şi masajul cardiac extern. În cazurile în care oprirea circulaţiei este determinată de dispariţia contracţiei ventriculare (asistolie) sau

de contracții ventriculare ineficace, tratamentul se începe prin administrarea de adrenalină intracardiac sau orciprenalină (Alupent), după care se administrează imediat clorură de calciu sau gluconat de calciu. Se continuă respirația artificială și masajul cardiac extern și dacă inima nu pornește în 10 min., este indicată toracotomia, în scopul masajului cardiac direct, al injecțiilor intracardiace directe și al defibrilării interne.

*Profilaxia sechelelor opririi circulației.* Reluarea activității de pompă a inimii poate fi tranzitorie sau definitivă. Proporția de supraviețuiri variază, după diferite statistici, între 2% și 20%. De regulă, orice bolnav resuscitat trece printr-o perioadă de aritmii, instabilitate hemodinamică și respiratorie și de semne de encefalopatie ischemică. Aceste tulburări necesită măsuri terapeutice adecvate: xilină, în doză inițială de 100 mg, injectată intravenos lent, apoi 2—3 mg/min., în perfuzie intravenoasă (în aritmiile ventriculare); propranolol intravenos, în doză de 1 mg, pînă la doza totală de 3 mg, sub monitorizare electrică (în tahicardia ventriculară repetitivă sau fibrilația ventriculară repetitivă, în care ritmul sinusal, restaurat prin defibrilarea electrică, nu poate fi menținut prin administrarea de xilină); sulfat de atropină, în doză inițială de 0,5 mg intravenos, care se repetă la fiecare 5 min., pînă la doza totală de 2 mg (în bradicardia sinusală extremă cu extrasistole ventriculare și hipotensiune arterială sub 90 mmHg; blocul sinoatrial; blocul AV gradul I și II); izoproterenol intravenos, în doză de 2—20 micrograme/min., respectiv 1—10 ml din soluția de izoproterenol 1 mg : 500 ml ser glucozat izotonic 5% (în blocul AV complet și în bradicardia sinusală refractară la tratamentul cu atropină); norartrinal în perfuzie intravenoasă (în hipotensiunea arterială, prin scăderea rezistenței periferice); corticoizi pe cale intravenoasă sau orală (pentru leziunile pulmonare și edemul cerebral, consecutive resuscitării cardiopulmonare); soluție de dextrani (în cazurile de șoc hipovolemic); manitol, soluție 10—20% (cînd sînt semne de edem cerebral); furosemid, 40—200 mg, intravenos (în edemul cerebral și în cazurile în care diureza este sub 500 ml/24 de ore); transfuzie de sînge total izogrup, în cantități adecvate (în hemoragiile masive); ventilație mecanică, timp de 3—4 ore (cînd tulburările respiratorii persistă). Bolnavul resuscitat trebuie urmărit atent, deoarece rămîne potențial predispus la un nou episod de oprire a circulației, în cazul cînd cauzele care au produs stopul cardiorespirator nu au fost îndepărtate. Concomitent cu monitorizarea, se continuă terapia antidotică, simptomatică și de susținere a funcțiilor vitale, pînă la eliminarea toxicului în cauză, din organism. În cazurile în care doza de toxic ingerată a fost masivă și substanța toxică este dializabilă, epurarea extrarenală (hemodializa, dializa peritoneală) este metoda de electie, care, grăbind eliminarea toxicului, scade riscul repetării stopului cardiac.

## Bibliografie

ANDRYUKIN A. A., LUZHNIKOV, E. A. — *Ter. Arkh.*, 1976, 4, 122.

BAN, T. A., SAINT-JEAN, A. — *Canad. med. Ass. J.*, 1964, 91, 537.

BASSETT, A. L., HOFFMAN, B. F. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1971, 11, 143.

Scanned with OKEN Scanner

BERNARDS, W. — *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1973, 52, 938.
BISMUTH, C. şi colab. — *Presse méd.*, 1968, 76, 2 277.
BOARI, C. — *Minerva medica*, 1974, 65, 3 398.
BOUVRAIN, Y. şi colab. — *Sem. Hôp., Paris*, 1960, 36, 3 163.
BRUBAKK, O. şi colab. — *Acta med. scand.*, 1978, 204, 39.
BURCKHARDT, D. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 239, 213.
BURDA, C. D. — *Amer. Heart. J.*, 1968, 76, 153.
CITRIN, D. L. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1973, 2, 526.
CRISTODORESCU, R., LUCA, C. — *Timişoara med.*, 1978, 23, 82.
DESAUTELS, S. şi colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1964, 90, 1 030.
DUMORTIER, R. şi colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 24, 1 981.
FAIVRE, G. şi colab. — *Presse méd.*, 1959, 67, 502.
FLETCHER, G. F. şi colab. — *Amer. Heart. J.*, 1969, 78, 135.
FORIKA, M. — *Viaţa med.*, 1976, 23 (c. suppl.), 113.
FOUCHARD, J. şi colab. — *Sem. Hôp., Paris*, 1974, 50, 2 821.
FOWLER, N. O. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 37, 223.
GLYNN, I. M. — *Pharmacol. Rev.*, 1964, 16, 381.
GOULD, L. — *Amer. Heart. J.*, 1970, 79, 422.
GRAUPNER, K. I., MURPHREE, O. D. — *J. Neuropsychiat.*, 1964, 15, 344.
HAIAT, R., UZAN, C. — *Concours méd.*, 1977, 99, 7 242.
KELLEY, H. A. şi colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1963, 39, 546.
LE HEUZEY, J. Y. şi colab. — *Sem. Hôp., Paris*, 1978, 54, 303.
LUCCHESI, B. R. — Antiarrhythmic Drugs in Cardiovascular Pharmacology, Raven Press, Hewlet, N. Y., 1977.
LUZHNIKOV, E. A., SAVINA, A. S. — *Ter. Arkh.*, 1976, 9, 84.
LUZHNIKOV, E. A. şi colab. — *Kardiol. pol.*, 1978, nr. 18, 83.
MOCCETTI, T. şi colab. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1971, 101, 1.
PIETRAS, R. J. şi colab. — *Arch. intern. Med.*, 1968, 122, 430.
PRIEST, R. G. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1966, 1, 1 453.
REGLAN, R. J. şi colab. — *J. clin. Invest.*, 1969, 48, 397.
RICHARDSON, H. L. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 195, 254.
RISLER, T. şi colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 821.
SAINT-JEAN, A., DESAUTELS, S. — *Un. méd. Can.*, 1966, 95, 554.
SCHOONMAKER, F. W. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1966, 65, 1 076.
SERENY, G. — *Circulation*, 1971, 44, 558.
SMITH, T. W., WILLERSON, J. T. — *Circulation*, 1971, 44, 29.
SURAWICZ, B., LASSETER, K. C. — *Progr. cardiovasc. Dis.*, 1970, 13, 26.
TANGEDAHL, T. şi colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 867.
TIMMIS, G. C. şi colab. — *Cardiologia (Basel)*, 1974, 59, 184.
TSENG, H. L. — *Arch. Path.*, 1971, 92, 444.
WEIL, M. H., SHUBIN, H. — Diagnosis and Treatment of Shock, the Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1977.
WELLENS, H. J. şi colab. — *Amer. J. Med.*, 1975, 59, 285.
WILLIAMS, R. B. Jr., SHERTER, C. — *Ann. intern. Med.*, 1971, 74, 395.

Scanned with OKEN Scanner

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROAMELOR NEUROPSIHICE

Sindroamele neurologice şi psihice sînt cele mai frecvente tulburări care apar în intoxicaţiile acute cu diferite substanţe. Sindroamele neuropsihice pe care le întîlnim curent în practica clinică toxicologică sînt : coma toxică, convulsiile şi agitaţia psihomotorie. În afară de acestea, se mai constată numeroase alte simptome şi semne, care interesează retina şi nervul optic, nervii periferici (neuropatia periferică) etc.

## Coma toxică

Coma toxică reprezintă sindromul neuropsihic cel mai frecvent în cadrul tulburărilor nervoase şi psihice din intoxicaţiile acute, care pune cele mai dificile probleme de diagnostic şi mai ales, de tratament. Coma toxică profundă şi prelungită este, în cele mai multe cazuri, un element de prognostic rezervat în evoluţia intoxicaţiilor acute severe. Cea mai mare parte a comelor toxice evoluează către vindecare, fără să lase sechele (Goulon şi colab., 1967 ; Mantz şi colab., 1971 ; Bruks şi colab., 1974 ; Mogoş, 1978), spontan sau ca urmare a tratamentului.

**Etiopatogenia.** Atît factorii etiologici, respectiv substanţele toxice exogene care induc coma toxică, cît şi mecanismele prin care acestea deprimă activitatea sistemului nervos central, sînt extrem de variate. Cunoaşterea acestor factori ne este de mare folos în terapia comei toxice.

*Factorii etiologici.* Peste 25% din intoxicaţiile acute voluntare şi accidentale cu diverse substanţe evoluează cu stări comatoase de diferite profunzimi. În tabelul 8—1 sînt cuprinse cea mai mare parte din substanţele toxice, care, pătrunse în organism pe cale digestivă, respiratorie sau cutanată, pot induce starea de comă. Evoluează, de regulă, cu stare comatoasă intoxicaţiile acute severe cu medicamente psihotrope (fenotiazine, alcaloizii Rauwolfiei, butirofenonele, antidepresivele triciclice, tranchilizantele, anxioliticele etc.), hipnoticele barbiturice şi nebarbiturice, gazele toxice (oxidul de carbon, acidul cianhidric, hidrogenul sulfurat etc.), salicilaţii, alcoolii (metilic, etilic, izopropilic etc.) şi altele (Fournier, 1971 ; Mogoş, 1978).

*Mecanisme patogenice.* Mecanismele prin care substanţele toxice produc pierderea stării de conştienţă sînt multiple : acţiunea directă a to-

*Tabelul 8—1*

**Substanţe care pot produce comă toxică prin mecanisme directe şi indirecte**

1 Acetilena
2 Acetona
3 Acidul acetilsalicilic
4 Acidul boric
5 Acidul cianhidric
6 Acidul tanic
7 Alchilbenzenii
8 Alcoolul etilic
9 Alcoolul izopropilic
10 Alcoolul metilic
11 Amfetamina
12 Aminofenazona
13 Anilina
14 Antihistaminicele
15 Antimoniul
16 Arsenul
17 Barbituricele
18 Benzenul
19 Benzina
20 Benactizina
21 Bromurile
22 Cantaridina
23 Carbamazepina
24 Chinina
25 Cianurile
26 Ciupercile cu perioadă scurtă de incubaţie
27 Ciupercile cu perioadă lungă de incubaţie
28 Cloratul de potasiu
29 Cloratul de sodiu
30 Clordanul
31 Clorobenzenul
32 Cloronaftalena
33 Clorotiazidele
34 Codeina
35 Cromul
36 Cuprul
37 Detergenţii cationici
38 Dinitrofenolii
39 Etilenglicolul
40 Fenacetina
41 Fenilbutazona
42 Fenolul
43 Fenotiazinele
44 Fierul
45 Formaldehida
46 Fosforul
47 Hidrogenul arseniat
48 Hidrogenul fosforat
49 Imipramina
50 Insecticidele organoclorate
51 Insecticidele organofosforate
52 Izoniazida
53 Meprobamatul
54 Nichel-carbonilul
55 Nicotina
56 Nitraţii
57 Nitrobenzenul
58 Oxidul de carbon
59 Petrolul lampant
60 Petrosinul
61 Plumbul
62 Rezerpina
63 Romerganul
64 Salicilatul de metil
65 Sulfura de carbon
66 Taliul
67 Tetraclorura de carbon
68 Tricloretilena
69 Trinitrotoluenul

xicelor asupra sistemului nervos central (medicamentele psihotrope, hipnoticele barbiturice şi nebarbiturice, distilaţii de petrol, compuşii organoclorați şi organofosforați etc.) ; acţiunea toxică celulară generală a unor substanţe care interesează toate ţesuturile, inclusiv pe cel nervos (acidul cianhidric, hidrogenul sulfurat, unele metale grele ca mercurul, plumbul etc.) ; hipoxia cerebrală, respectiv privarea celulei nervoase de aportul adecvat de oxigen (oxidul de carbon, toxicele methemoglobinizante şi hemolizante, unele toxice care evoluează cu insuficienţă respiratorie acută etc.). Un loc special îl ocupă substanţele convulsivante, care pot fi generatoare de comă prin înseşi convulsiile care, blocînd mişcările respiratorii, determină insuficienţă respiratorie acută şi, ca o consecinţă, hipoxie cerebrală acută. Mecanismele intime care stau la baza producerii comei diferă de la un toxic la altul sau de la un grup de toxice la altul, aşa cum rezultă din următoarele exemple. Anestezicele generale şi barbituricele scad consumul de glucoză şi de oxigen al celulei nervoase, indiferent de debitul sanguin cerebral. Studii pe preparate mitocondriale au arătat că barbituricele perturbează fosforilarea oxidativă, mecanism esenţial în metabolismul cerebral (Brody şi Bain, 1954). În plus, barbituricele blochează sinteza adenozintrifosfatului (ATP), inhibă oxidarea glucozei şi piruvatului şi perturbează formarea şi degradarea acetilcolinei (Aviado, 1972). Cloraloza produce nu numai inhibarea fosforilării oxidative, ci şi inhibarea respiraţiei celulare. Dinitrofenolul inhibă electiv fosforilarea oxidativă, determinînd, în doze mari, instalarea comei cu hipertermie. Unele toxice, ca de exemplu tetraetilul de plumb, produc leziuni capilare la nivelul circulaţiei cerebrale, cu encefalopatie edematoasă şi hemoragică severă, care evoluează cu o simptomatologie neurologică şi psihică intensă (Gold-

Scanned with OKEN Scanner

stein și colab., 1974). Compușii organici ai mercurului, ca de exemplu metilmercurul, produc leziuni ale creierului caracterizate prin focare de necroză la nivelul substanței cenușii, hialinizarea vaselor și proliferarea capilarelor, ca și proliferarea astrocitelor (celulelor gliale). Substanțele toxice care produc come prin anoxie pot determina distrugerea neuronilor într-un timp foarte scurt. Dacă anoxia severă se prelungește mai mult de 2 min., se produce stopul respirator. Este bine cunoscută sensibilitatea celulelor corticale la lipsa de oxigen (distruse complet după 6 min. de anoxie), ca și sensibilitatea celulelor Purkinje, neuronilor nucleilor de la baza creierului și neuronilor căilor senzoriale ascendente. Dimpotrivă, celulele motorii mezencefalice, pontine și bulbare rezistă ceva mai mult la anoxie. Așa se explică sindroamele sechelare ale anoxiei, care se exprimă fie prin tulburări difuze neuropsihice, fie prin leziuni focale corticale. Numai demielinizarea postanoxică secundară poate evolua către vindecare totală în 2—3 luni. Prăbușirea tensiunii arteriale, secundară anoxiei, poate reduce considerabil irigația cerebrală și determina un șoc ireversibil, care evoluează către stop cardiac. Oprirea circulației este mai prost tolerată de către sistemul nervos decît anoxia acută, de aceeași durată. Unele toxice produc însă anoxie cerebrală acută și comă prin oprirea circulației sau șoc cardiogenic anemic.

**Clinica.** Există trei tipuri de come toxice : calmă, agitată și convulsivă. Coma calmă sau liniștită se caracterizează prin absența oricărui fenomen de agitație psihomotorie, ca și prin absența convulsiilor. Aceasta poate fi de diferite profunzimi, de la obnubilare și pînă la coma profundă, cu tulburări vegetative accentuate. În principiu, orice toxic absorbit în doze mari poate determina o comă liniștită, inclusiv substanțele convulsivante, cînd sînt absorbite în doze masive. Coma liniștită apare însă, de obicei, în intoxicațiile cu barbiturice, fenotiazine, benzodiazepine, alcool etilic, solvenți organici, oxid de carbon, antihistaminice, medicamente antiepileptice și altele. Coma agitată se caracterizează prin stare de dezorientare temporo-spațială, de confuzie mintală, la care se adaugă halucinații, fugă de idei și stare onirică. Dintre substanțele toxice care produc aproape de regulă coma agitată, cele mai reprezentative sînt : prometazina, amfetamina, alcaloizii midriatici (atropina, hiosciamina, scopolamina), acidul salicilic și salicilații, alcoolii, insecticidele organoclorate etc. Este de reținut, că în faza de trezire a multor come liniștite, inclusiv a celei barbiturice, bolnavul poate prezenta stare de agitație psihomotorie. Coma convulsivă se caracterizează prin pierderea stării de conștiență — de diferite grade —, însoțită de crize convulsive, care survin la intervale variabile și au durată diferită. Coma convulsivă este provocată mai ales de toxicele hipoglicemiante și de cele hipocalcemiante, amfetamine, antidepresive triciclice (imipramina, amitriptilina etc.), substanțele inhibitoare ale monoaminooxidazelor (I.M.A.O.), izoniazida, insecticidele organoclorate, metaldehida, etilenglicolul etc. La cele trei tipuri de come enumerate, se adaugă comele toxice cu fibrilații și tresăriri musculare, provocate de intoxicațiile cu insecticide organofosforate, insecticide organoclorate, nicotină și altele.

Scanned with OKEN Scanner

*Stadializarea comei toxice.* Coma toxică evoluează în patru stadii. În stadiul I, bolnavul se află în stare de somnolenţă profundă, din care poate fi trezit prin excitanţi auditivi puternici sau prin stimuli nociceptivi. Toate reflexele sînt păstrate, cu excepţia celor faringo-laringiene, care sînt uşor deprimate. De aceea, chiar în acest stadiu, o vărsătură poate provoca inhalarea de conţinut gastric sau laringospasm. În stadiul II, reacţiile de trezire la zgomote dispar, dar se păstrează reacţiile de răspuns coordonat la stimuli nociceptivi, ca de exemplu : mimica facială dureroasă, în special la proba Marie-Foix (contracţia muşchilor feţei prin comprimarea bilaterală a nervului facial, înapoia condilului mandibulei), reacţia de trezire şi retragerea unui membru. Reflexele osteotendinoase, corneene şi fotomotorii sînt prezente, uneori — diminuate. Pentru că reflexele faringolaringiene sînt dispărute, bolnavul poate inhala conţinutul gastric exprimat prin vărsătură sau lichidele administrate *per os*. Rezoluţia musculară determină lunecarea posterioară a limbii, care obstruează căile aeriene superioare. În stadiul III, bolnavul reacţionează incomplet la stimuli nociceptivi, schiţînd numai retragerea membrelor. Reflexele osteotendinoase şi reflexul cornean sînt abolite. Amplitudinea respiraţiilor diminuează, iar în ritmul respirator pot să apară pauze. În stadiul IV, bolnavul nu mai prezintă nici un fel de reacţie la stimuli dureroşi, reflexele osteotendinoase sînt abolite, iar funcţia sistemului neurovegetativ este profund diminuată : absenţa reacţiei cardiace şi respiratorii la stimuli dureroşi, midriază, oprirea respiraţiei, prăbuşirea tensiunii arteriale, hipotermie. În acest stadiu, numai reanimarea de extremă urgenţă poate împiedica instalarea rapidă a opririi circulaţiei. Traseul electroencefalografic confirmă datele clinice, precizînd profunzimea comei şi putînd aduce elemente de diagnostic etiologic, în unele intoxicaţii. În practica clinică, folosim deseori termenii de comă toxică uşoară şi comă toxică gravă. Sînt consideraţi în comă toxică uşoară, de regulă, bolnavii în stare de obnubilare şi cei care se află în comă de gradul I, fără tulburări respiratorii şi cardiocirculatorii. Aceşti bolnavi, dacă nu prezintă semne de aprofundare a comei, pot fi trataţi şi în secţiile de boli interne, deoarece o diureză forţată poate duce la îndepărtarea comei, în mai puţin de 24 de ore. Bolnavul trebuie însă supravegheat permanent (pulsul, tensiunea arterială, frecvenţa şi caracterul respiraţiei). Nu trebuie uitat că la aceşti bolnavi pot surveni complicaţii inopinate ca : insuficienţă respiratorie acută, prin inhalare de lichid gastric ; convulsii (cînd intoxicaţia este mixtă, cuprinzînd şi o substanţă convulsivantă). În categoria comelor toxice grave, sînt incluşi bolnavii care prezintă stări comatoase de gradul II sau III, care necesită mai devreme sau mai tîrziu instituirea respiraţiei artificiale. Este vorba de cazuri în care absorbţia de toxic este maximă, în care toxicul în cauză este deosebit de periculos sau la care acesta a produs leziuni grave ale membranei alveolocapilare, hipotensiune arterială severă, şoc, tulburări de ritm şi de conducere, tulburări metabolice severe. O parte dintre aceşti bolnavi necesită aplicarea metodelor de epuraţie extrarenală sau exsanguinotransfuzie. Asemenea bolnavi trebuie internaţi de la început în secţiile de reanimare şi terapie intensivă.

Scanned with OKEN Scanner

Transportul lor de la domiciliu sau locul accidentului, către unitatea sanitară trebuie să se facă sub o strictă supraveghere medicală, în așa fel încît să se poată institui, la nevoie, imediat măsurile de resuscitare respiratorie, ca și cele de resuscitare cardiacă.

*Diagnosticul etiologic.* În majoritatea cazurilor, circumstanțele etiologice și relatările anturajului, familiei și persoanelor apropiate ne dau relații exacte cu privire la substanța care a indus coma toxică. În absența datelor comemorative, diagnosticul de comă toxică întîmpină uneori dificultăți. O deosebită valoare pentru punerea diagnosticului de comă toxică o are lipsa fenomenelor neurologice de focar : coma toxică are un caracter difuz. Examenul clinic obiectiv complet poate pune în evidență o fractură de craniu, un hematom subdural sau un avort asociat intoxicației. În unele cazuri, coma toxică poate evolua cu fenomene neurologice de focar, cînd la intoxicația acută se adaugă o hemoragie intracraniană, prin traumatism cranio-cerebral sau prin accident vascular cerebral. O comă calmă, la un subiect tînăr, fără semne de localizare neurologică, însoțită de respirație lentă și superficială care dă impresia somnului fiziologic, este de cele mai multe ori provocată de o intoxicație cu barbiturice sau tranchilizante. O comă survenită la un subiect tînăr, care evoluează cu alternanță de somnolență și accese de agitație agresivă, în funcție de existența halucinațiilor terifiante, evocă intoxicația cu prometazină. Dimensiunile pupilei ne ajută în stabilirea diagnosticului etiologic al comei toxice. Coma din intoxicația cu paration se însoțește invariabil de mioză punctiformă, iar cea din intoxicația cu izoniazidă, imipramină și alte substanțe, evoluează cu midriază. Aspectul tegumentelor ne dă uneori relații valoroase de diagnostic etiologic : colorația rozată sau roșie a pielii, în intoxicația cu oxid de carbon ; cianoza intensă, cu nuanță violacee, fără deprimare respiratorie, în intoxicația cu substanțe methemoglobinizante ; paloare gălbuie, în intoxicația cu substanțe hemolizante ; prezența de flictene, în special la nivelul extremităților, în intoxicația cu barbiturice, tranchilizante și oxid de carbon. Halena alcoolică poate fi ușor detectată, dar nu rareori aceasta lipsește, creînd dificultăți în diagnosticul etiologic al comei alcoolice. Prezența convulsiilor sugerează intoxicația acută cu izoniazidă, imipramină, amitriptilină, amfetamină, insecticide organoclorate și alte toxice. Aspectul clinic al comei toxice poate fi însă modificat de o tulburare metabolică gravă, ca acidoza respiratorie sau metabolică, hipoxia, diskaliemia, hipotermia etc. În intoxicația cu salicilați, semnele clinice și biologice sînt asemănătoare cu cele ale comei acidocetozice diabetice (dispnee de tip Küssmaul, scăderea bicarbonaților și pseudocetoză urinară). În intoxicațiile mixte, tabloul clinic complex creează dificultăți în stabilirea naturii toxice a comei. În cazurile în care circumstanțele etiologice și aspectul clinic al comei nu ne permit stabilirea diagnosticului de comă toxică, trebuie să recurgem la determinări toxicologice calitative și, eventual, cantitative în produsele biologice (sînge, urină, conținut gastric) și la excluderea comelor metabolice (uremică, diabetică, hepatică), prin dozarea ureei, glicemiei, bilirubinemiei și transaminazelor. Uneori, aspectul clinic al comei obligă la diagnosticul diferențial cu come de

Scanned with OKEN Scanner

alte etiologii (accidente vasculare cerebrale, hipoglicemii etc.). Într-un număr restrîns de cazuri, diagnosticul de comă toxică se stabileşte numai prin determinări toxicologice în diferite ţesuturi, cu ocazia examenului necroptic.

**Tratamentul.** În faţa unei stări comatoase, înainte de orice cercetare etiologică, medicul trebuie să aprecieze imediat, printr-un examen clinic obiectiv, gradul de profunzime a comei şi să stabilească dacă funcţiile respiratorii şi circulatorii sînt sau nu alterate. Cu excepţia intoxicaţiei acute cu substanţe organofosforice, acid cianhidric şi cianuri, în care administrarea de antidot reprezintă primul gest terapeutic, este lipsită de sens orice tentativă de a lămuri diagnosticul etiologic al comei la primul contact cu bolnavul, cînd acesta prezintă insuficienţă respiratorie acută sau cardiovasculară acută, complicaţii care-i pun viaţa în pericol imediat. De aceea, evaluarea rapidă, prin mijloace clinice, a gradului de alterare a funcţiei respiratorii şi circulatorii şi instituirea imediată a măsurilor de reechilibrare a acestora, trebuie să constituie primele gesturi ale medicului, indiferent de etiologia comei.

*Permeabilizarea căilor aeriene* este prima şi cea mai importantă măsură terapeutică de urgenţă, care trebuie instituită la bolnavii în stare de comă profundă. Ea constă în : curăţirea cavităţii buco-faringiene de mucozităţi şi eventuale resturi alimentare ; aşezarea bolnavului în decubit dorsal sau lateral, cu capul în hiperextensie ; subluxaţia anterioară a mandibulei (propulsia prin apăsarea pe unghiul mandibulei, bilateral) ; intubaţia orotraheală cu sonda Guedel. Aceste manevre au drept scop să împiedice lunecarea posterioară a limbii ; lărgindu-se astfel diametrul anteroposterior al faringelui, se asigură libertatea căilor aeriene superioare. Manevrele pot fi aplicate atît la domiciliul bolnavului sau în timpul transportului acestuia către spital, cît şi în orice cameră de gardă a unităţilor de asistenţă medicală sau în secţiile acestora.

*Crearea accesului la o venă.* În comele toxice profunde, în care se întrevede perspectiva instalării unei insuficienţe cardiovasculare acute, crearea accesului la o venă reprezintă o măsură terapeutică tot atît de urgentă ca şi permeabilizarea căilor respiratorii. Pentru păstrarea venei, se instituie o perfuzie cu glucoză izotonică 5%, fie prin puncţie venoasă, fie prin denudarea unei vene şi introducerea unui cateter de material plastic, la care se adaptează perfuzia. Această măsură terapeutică ne permite instituirea, în orice moment, a terapiei intensive a şocului exotoxic, care şi-ar putea face apariţia. Crearea accesului la o venă, eventual la ambele braţe, în acelaşi timp recoltarea probelor de sînge pentru analizele necesare de laborator, inclusiv determinări toxicologice.

*Administrarea de antidot.* În comele toxice în care substanţa care a indus coma are antidot chimic sau fiziologic, administrarea acestuia este obligatorie. Revenim asupra faptului că în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici şi cianuri, administrarea de antidot trebuie să reprezinte primul gest terapeutic. Detaliile cu privire la terapia antidotică (tipuri de antidoturi, indicaţii, posologie) sînt redate pe larg în capitolul 4.

*Spălătura gastrică.* Cînd bolnavul se află în stare de comă profundă şi cînd avem certitudinea sau bă-

Scanned with OKEN Scanner

nuim că în stomac se găsesc cantităţi mari de toxic, spălătura gastrică este obligatorie, dar practicată numai în condiţiile unei prealabile intubaţii orotraheale, cu o sondă traheală prevăzută cu balonaş obturator (fig. 5—3, p. 105). Opinia unor autori, potrivit căreia spălătura gastrică nu este eficace cînd este practicată după 4—6 ore de la ingestia toxicului, nu corespunde deloc realităţii. Studiile consacrate acestei probleme, ca şi observaţiile noastre, au arătat că în stomacul unui comatos poate rămîne timp de 6, 8 şi chiar 12 ore, o importantă parte din toxicele ingerate. Am tratat cazuri cînd prin spălătură gastrică au fost extrase drajeuri insolubile în sucul gastric, după 24 de ore de la ingestia toxicului. Dacă bolnavul este în comă profundă, cu tulburări respiratorii, spălătura gastrică poate fi efectuată sub ventilaţie mecanică. Dacă bolnavul este în comă superficială, determinată de ingestia unei substanţe deosebit de toxice, ca de exemplu compuşii organofosforici, spălătura gastrică este obligatorie. La asemenea bolnavi, intubaţia traheală necesită o curarizare de scurtă durată şi ventilaţie mecanică controlată, atîta timp cît se practică spălătura. Pentru a fi eficace, spălătura gastrică trebuie efectuată cu cantităţi mari de apă sau de suspensie de cărbune activat (8—10 litri) şi însoţită de mişcări de apăsare ritmică a regiunii epigastrice, în aşa fel încît stomacul să fie în întregime spălat. Înainte de retragerea sondei gastrice se introduce o doză de purgativ salin (30 g sulfat de sodiu sau de magneziu), dizolvat în 250 ml apă.

*Diureza forţată* este una din măsurile terapeutice de bază, care se aplică la ora actuală în comele toxice provocate de substanţe care se elimină în cantităţi mari pe cale renală. Diureza forţată grăbeşte eliminarea toxicului din organism, scurtează durata de evoluţie a comei şi înlătură pericolul complicaţiilor proprii stărilor comatoase. Principiile pe care se bazează detaliile de ordin tehnic, indicaţiile şi contraindicaţiile diurezei forţate sînt expuse pe larg în capitolul 5.

*Epurarea extrarenală.* În comele toxice severe, provocate de substanţe dializabile, hemodializa — şi mai puţin dializa peritoneală — sînt metodele terapeutice de elecţie pentru reducerea duratei stărilor comatoase şi evitarea complicaţiilor acestora. De asemenea, comele toxice severe induse de substanţe care sînt adsorbite de cărbunele activat şi care se găsesc în sînge libere, nelegate de proteine sau legate, dar într-o proporţie mică, beneficiază de efectele uneori spectaculare ale hemoperfuziei (vezi capitolul 5). Exsanguinotransfuzia este indicată îndeosebi în comele toxice induse de intoxicaţiile exogene cu substanţe hemolizante şi methemoglobinizante (vezi capitolul 5).

*Resuscitarea cardiorespiratorie.* Cînd la primul contact cu bolnavul în stare de comă toxică severă, se constată semne de oprire a respiraţiei, oprire a circulaţiei sau de insuficienţă cardiovasculară acută, se aplică imediat metodele de resuscitare cardiorespiratorie. Instituirea măsurilor de resuscitare este indicată în toate comele toxice, deoarece majoritatea bolnavilor sînt recuperabili, dacă aceste măsuri se instituie cu maximă urgenţă şi dacă sînt aplicate corect. Cînd bolnavul se află internat într-un serviciu de reanimare, resuscitarea cardiorespiratorie nu ridică probleme din punctul de vedere al competenţei medicale şi al

Scanned with OKEN Scanner

eficienţei acesteia. Cînd însă bolnavul se află la domiciliu, în cursul transportului către spital sau în unităţi de asistenţă medicală fără serviciu de reanimare, resuscitarea cardiorespiratorie se rezumă la aplicarea respiraţiei artificiale [în caz de oprire a respiraţiei (p. 144)] ; masaj cardiac extern, ventilaţie artificială şi administrarea de bicarbonat intravenos sau intracardiac, în caz de oprire a circulaţiei (p. 161). Dacă bolnavul prezintă semne de insuficienţă cardiovasculară acută (hipotensiune arterială severă) şi dacă avem certitudinea că şocul nu este cardiogen, se perfuzează rapid 500—1 000 ml soluţie de Dextran-70 şi cantităţi duble sau triple de soluţii cristaloide, abţinîndu-ne de la folosirea vasopresoarelor simpaticomimetice, care sînt periculoase în unele intoxicaţii acute. După resuscitare, bolnavii trebuie transferaţi de urgenţă într-un serviciu de reanimare, însoţiţi de medic sau de personal mediu instruit, capabil să reinstituie măsurile de resuscitare, dacă este nevoie (reapariţia semnelor de stop respirator sau/şi cardiac).

*Hidratarea.* La bolnavii cărora nu li se aplică diureza forţată, administrarea parenterală de apă şi electroliţi — pe cale intravenoasă — se stabileşte cantitativ, de la caz la caz, în raport de bilanţul hidric şi de datele ionogramei. Cînd funcţia renală este normală şi nu există semne clinice de deshidratare, cînd pierderile pe cale cutanată, pulmonară, digestivă şi urinară sînt în limite fiziologice, cantitatea de apă necesară în 24 de ore, la un bolnav care cîntăreşte 70 kg, este de 1 700—2 000 ml şi nu ne obligă la un bilanţ hidric riguros. Dacă bolnavul este însă hipertermic, trebuie să adăugăm o cantitate de apă, variabilă de la caz la caz, cuprinsă între 500—1 500 ml. Dacă bolnavul prezintă sudoraţie moderată, trebuie să adăugăm aproximativ 500 ml, iar dacă sudoraţia este abundentă, 1 000 ml. Cînd bolnavul comatos prezintă semne clinice şi de laborator de deshidratare sau hiperhidratare, efectuarea bilanţului hidric şi determinarea presiunii osmotice eficace a plasmei, ca şi datele ionogramei, ne sînt absolut necesare pentru reechilibrarea hidroelectrolitică corectă. Cînd bolnavul comatos prezintă semne clinice patente de deshidratare globală (limbă uscată, oligurie, ochi înfundaţi, sudoraţie redusă, pierderea turgorului, hipotensiune arterială), ca şi semne de laborator (hematocrit peste 50%, creşterea sodiului seric la valori de peste 150 mEq/litru, creşterea concentraţiei hemoglobinei), trebuie calculat deficitul hidric. O modalitate de calcul este introducerea în ecuaţie a următorilor termeni : apa totală a bolnavului/apa totală normală = natremia normală/natremia bolnavului. Natremia o putem obţine prin determinări de laborator, iar pentru apa totală normală ne servim de constatarea că la adult aceasta reprezintă 60% din greutatea corporală, la bărbaţi, şi 50%, la femei. De exemplu, dacă un bolnav comatos cîntăreşte 70 kg şi are natremia 160 mEq/litru, putem calcula deficitul hidric înlocuind valorile în ecuaţia sus-amintită : apa totală a bolnavului/70 × 60 = 140/160. De unde : (70 × 60 × 140) : 160 = 36,75. Cum bolnavul care cîntăreşte 70 kg trebuie să aibă 42 litri de apă (70 × 60), deficitul hidric va rezulta din diferenţa : 42 — 36,75 = 5,25 litri apă. Acest deficit trebuie corectat în circa 2 zile, prin administrarea intravenoasă de soluţie glucozată 5%, în ritm de 20 de picături/min. Cînd



Scanned with OKEN Scanner

starea comatoasă depășește ca durată 2—3 zile, este nevoie să se asigure un aport parenteral de 5 g de clorură de sodiu (85 mEq Na) și 1 g de clorură de potasiu (13 mEq K), la fiecare litru de ser glucozat. În cazurile în care ionograma indică o tendință la hipopotasemie, cantitatea de clorură de potasiu administrată în 24 de ore poate fi triplată. Aceste doze trebuie reduse în caz de insuficiență renală, iar bilanțul intrărilor și ieșirilor hidrice și electrolitice va fi riguros determinat.

*Nutriția.* Rația calorică ideală pentru un bolnav comatos care cîntărește 70 kg este, în medie, de 3 000 calorii. Această rație pare paradoxală, dar asigurarea ei frînează catabolismul endogen. Deoarece aportul caloric parenteral este constituit în exclusivitate din soluții glucozate, noi folosim în practica curentă o rație calorică de 2 000 calorii, pe care o asigurăm prin administrarea de soluții glucozate de 10% și 20%, în așa fel încît să introducem, prin perfuzia intravenoasă, 500 g de glucoză în 24 de ore. Cînd cantitatea de lichid necesară pentru acoperirea nevoilor hidrice în 24 de ore este mare, folosim glucoza hipertonică 10%, în care punem cîte 5 unități de insulină, pentru fiecare 50 g de glucoză. Cînd administrăm soluții glucozate mai concentrate, nu trebuie să uităm pericolul hiperosmolarității iatrogene, care poate determina o deshidratare celulară intensă și poliurie osmotică. La soluțiile glucozate se adaugă vitamina C, cîte 2—3 fiole a 500 mg în 24 de ore. Dintre vitaminele din grupul B, se administrează vitamina $B_1$, în doză de 100 mg/24 de ore intramuscular și vitamina $B_6$, în doză de 250 mg/24 de ore intramuscular (uneori este suficient să administrăm vitamina B complex, 2—3 fiole/24 de ore). Administrarea de hidrolizate de proteină sau de amestecuri de aminoacizi sintetici nu este necesară decît în foarte rare cazuri, cînd alimentația parenterală se prelungește peste 5—6 zile și cînd aportul de azot devine absolut necesar.

*Corectarea tulburărilor electrolitice și acidobazice.* Soluția cea mai indicată pentru corectarea depleției sodice este serul fiziologic (soluție izotonică de clorură de sodiu 0,9 g%). Dacă depleția sodică este însoțită de colaps, administrarea de amine vasopresoare, fără lichide volumice (Dextran-70), este contraindicată, deoarece există primejdia accentuării ischemiei renale, în condițiile unei vasoconstricții preexistente. Se administrează o doză inițială de 500 ml ser fiziologic, în primele 10—30 min. Dacă după această doză nu apar semne de supraîncărcare hidrosalină (edem pulmonar, acidoză metabolică), continuăm administrarea, în ritm de 1 000—2 000 ml/oră, în raport cu cifrele tensiunii arteriale. Corectarea depleției potasice se face prin administrarea intravenoasă de clorură de potasiu, în doză inițială de 100 mEq/24 de ore (100 ml din soluția molară de clorură de potasiu). Dozele ulterioare se stabilesc în funcție de datele ionogramei. Cînd bolnavul prezintă oligurie sau anurie, administrarea intravenoasă de clorură de potasiu este contraindicată. La bolnavii în comă superficială, care prezintă crize de tetanie acută hipocalcemică, administrăm de urgență, intravenos, gluconat de calciu soluție 10%, în doză de 10—20 ml, sau clorură de calciu, soluție 10% sau 20%, în doză de 10—20 ml, care se includ în 500 ml ser glucozat izotonic și se perfuzează timp de o oră. Dacă contracțiile nu dispar,

Scanned with OKEN Scanner

calciterapia se continuă, doza de gluconat de calciu putînd ajunge pînă la 100 ml în 24 de ore. În comele care evoluează cu acidoză metabolică, administrăm intravenos soluţii de bicarbonat de sodiu sau THAM, în doze orientative, obţinute prin calcul pe baza indicilor microechipamentului Astrup sau a rezervei alcaline. Cînd dispunem de posibilităţi tehnice, doza de bicarbonat de sodiu necesară corectării acidozei se calculează după formula Nadas, făcîndu-se produsul dintre excesul de baze, constanta 0,35 şi greutatea corporală exprimată în kilograme. Cifra obţinută reprezintă numărul de mEq de bicarbonat de sodiu de injectat. Aşa de exemplu, dacă excesul de baze, la un bolnav care cîntăreşte 70 kg, este de 6 (normal între —2 şi +2), atunci cantitatea de bicarbonat de sodiu necesară este de 147 mEq $Na^+$ ($6 \times 0{,}35 \times 70 = 147$). De asemenea, în calcul trebuie să se ţină seama că 1 g $NaCO_3H^-$ are 12 mEq $Na^+$.

Calculul mai poate fi făcut după formula Cornfeld : (27 — mEq bicarbonat găsit) $\times$ 0,3 $\times$ G (kg) = mEq $Na^+$ ce trebuie injectat. De exemplu, dacă rezerva alcalină este 20 mEq bicarbonat, înlocuind această cifră în formulă, obţinem : (27 — — 20) $\times$ 0,3 $\times$ 70 = 147. Soluţiile de bicarbonat de sodiu folosite sînt : soluţia izotonică 1,4 g% (6 ml = 1 mEq $Na^+$), soluţia hipertonică 4,2% sau 1/2 M (2 ml = 1 mEq $Na^+$) şi soluţia hipertonică 8,4% sau molară (1 ml = 1 mEq $Na^+$). Soluţia de bicarbonat ce urmează a fi perfuzată se alege de la caz la caz, în funcţie de bilanţul hidric. Cînd există indicaţia restricţiei hidrice, se folosesc soluţiile hipertonice (molară sau 1/2 molară), care se includ în soluţiile glucozate ce se perfuzează, în scopul aportului hidric şi caloric. Cînd administrarea bicarbonatului de sodiu este contraindicată şi cînd corectarea acidozei metabolice trebuie făcută cu THAM (Trometaminum), calculul se face după o formulă simplă, şi anume se înmulţeşte excesul de bază, calculat în miliechivalenţi, şi greutatea corporală, exprimată în kilograme. Rezultatul reprezintă cantitatea de THAM, exprimată în mililitri, din soluţia 3,6% ce urmează a fi perfuzată. Aşa de exemplu, dacă la un bolnav care cîntăreşte 70 kg, excesul de bază este de — 6 mEq/litru, atunci cantitatea de soluţie THAM 3,6% (soluţie izotonică 0,3 M) este de 420 ml ($6 \times 70 = 420$). Cînd nu dispunem de microechipamentul Astrup, se aplică doza uzuală de 250—500 ml, în perfuzie lentă, strict intravenos (în decurs de 1—2 ore se perfuzează 250 ml). Soluţia de THAM poate fi diluată, respectiv inclusă în ser fiziologic, ser glucozat izotonic sau ser bicarbonatat izotonic.

*Profilaxia şi tratamentul infecţiilor bronhopulmonare.* Profilaxia se face cu un singur antibiotic : fie penicilină, 1 600 000 u/zi, fie ampicilină, 2 g/zi, fie eritromicină lactobionat, 2 g/zi, în doze egale la fiecare 6 ore. Tratamentul infecţiilor bronhopulmonare constituite necesită întotdeauna asocieri de antibiotice. Cea mai avantajoasă asociere este : oxacilină, 4 g/zi + kanamicină, 1 g/zi (sau gentamicină, 240 mg/zi). În cazuri mai puţin severe, se poate face şi monoterapie, în următoarea ordine de preferinţă : cefalotină (Keflin), 4—6 g/zi ; ampicilină, 4 g/zi ; eritromicină, 2 g/zi. Cloramfenicolul trebuie, pe cît posibil, evitat, tetraciclinele sînt puţin active sau ineficiente, iar asocierea penicilină+

streptomicină poate întreține infecția bronhopulmonară constituită (Angelescu, 1976).

*Profilaxia și tratamentul infecțiilor urinare.* Infecțiile urinare care se instalează după sondajul vezical sînt de obicei stafilococice, cu bacili gram-negativi „de spital", rezistenți la antibioticele uzuale sau chiar la toate antibioticele. Profilaxia infecției urinare se realizează prin administrarea orală de cotrimoxazol (Septrin, Biseptol), în doză de 2 tablete/zi (cînd bolnavul devine conștient și poate înghiți) și prin instilarea în vezica urinară, prin cateterul permanent, a 2 ml din soluția 1% de neomicină sau kanamicină, de cîteva ori pe zi. Tratamentul presupune efectuarea antibiogramei și administrarea antibioticului la care sînt sensibili germenii.

*Profilaxia și tratamentul escarelor.* Mijloacele cele mai eficace de prevenire a escarelor sînt : reducerea duratei stării comatoase, prin terapie generală și intensivă, ca și prin tratament etiologic ; schimbări dese de poziție a bolnavului în pat ; masajul trofic al punctelor de contact cu planurile dure ale patului (regiunea sacrată, scapulară, fesieră, calcaneană etc.) ; utilizarea de saltele sau arcuri plate, de perne și atele de cauciuc. Odată constituite, escarele necesită un tratament adecvat, deoarece ele întunecă prognosticul bolnavului sau îi prelungesc spitalizarea.

## Convulsiile și hipertensiunea intracraniană

Convulsiile reprezintă cel de-al doilea sindrom neurologic major în clinica intoxicațiilor acute. Ele pot surveni atît în stare de veghe, cît și în stare de comă de gradul I și mai rar, de gradul II. Uneori, convulsiile sînt însoțite de simptome și semne de hipertensiune intracraniană.

**Etiopatogenia.** Majoritatea substanțelor toxice absorbite în doze masive pot provoca convulsii. În tabelul 5—7 sînt redate substanțele toxice care produc mai frecvent convulsii. Incidența convulsiilor în intoxicațiile acute este mai mare la bolnavii epileptici. De asemenea, intoxicațiile acute cu substanțe convulsivante provoacă mai frecvent convulsii bolnavilor cu epilepsie latentă. Bolnavii epileptici și cei cu epilepsie latentă sînt susceptibili de a face convulsii, în toate cazurile în care substanța toxică produce modificări metabolice, ca de exemplu hipocapnie prin hiperventilație, anoxie cerebrală, hiperhidratare celulară, hipoglicemie. Administrarea de cortizon, la asemenea bolnavi, poate precipita criza convulsivă. La bolnavii neepileptici și fără epilepsie latentă, convulsiile sînt de regulă rezultatul acțiunii directe a toxicelor asupra sistemului nervos central. Este cazul intoxicațiilor cu stricnină, picrotoxină, pentametilentetrazol, bemegridă, amfetamină, camfor, DDT și alte insecticide organoclorate, paration și substanțe înrudite, cocaină, izoniazidă, salicilați, imipramină, amitriptilină etc. Rareori, chiar anestezicele generale pot provoca convulsii. Deși majoritatea drogurilor absorbite în doze mari, așa cum am mai arătat, provoacă convulsii, convulsiile grave, cu caracter terminal, din intoxicațiile fatale, au de regulă origine anoxică sau asfixică. Convulsiile mai pot fi provocate și de acțiunea toxicelor asupra sistemului nervos periferic, ca în intoxicația cu fizostigmină, sau asupra musculatu-

Scanned with OKEN Scanner

rii scheletale, ca de exemplu în intoxicaţia cu bariu (săruri solubile). Multe substanţe chimice exogene, ca de exemplu plumbul, alcoolii, arsenicul etc., pot produce hipertensiune intracraniană.

**Simptome şi semne.** Convulsiile se manifestă printr-o succesiune de contracţii musculare puternice, cu caracter involuntar, fie scurte şi ritmice (convulsii clonice), fie persistente (convulsii tonice). În unele cazuri, convulsiile au caracter tonico-clonic. Ele pot interesa numai anumite grupuri musculare (convulsii localizate) sau întreaga musculatură (convulsii generalizate). Substanţele care stimulează scoarţa cerebrală, ca de exemplu amfetaminele, produc de regulă convulsii coordonate, iniţial localizate, apoi cu tendinţă la generalizare. Excitantele bulbare produc convulsii asociate cu tulburări respiratorii, bradicardie şi vărsături. Excitantele medulare, ca de exemplu stricnina, provoacă de obicei convulsii clonice, simetrice, care se transformă apoi în contracţii tonice ale întregii musculaturi. Convulsiile care însoţesc coma agravează prognosticul imediat şi tardiv, crescînd riscul complicaţiilor posthipoxice şi septice şi al traumatismelor cranio-cerebrale. După convulsii, bolnavul poate intra în comă sau, dacă este în comă, aceasta se agravează, moartea putînd surveni în timpul uneia din crizele convulsive prelungite, care provoacă apnee.

**Tratamentul.** Amploarea măsurilor terapeutice variază, de la caz la caz, în funcţie de intensitatea, extinderea şi durata convulsiilor. În formele uşoare, convulsiile pot fi controlate prin administrarea de 1—2 doze de substanţe anticonvulsivante, de regulă un barbituric sau diazepam. Convulsiile prelungite impun ventilaţia mecanică, deoarece ele produc hipoxemie severă, hipercapnie, acidoză lactacidemică şi hipopotasemie, factori care contribuie la menţinerea şi agravarea stării de mal convulsiv şi la precipitarea stopului cardiac. În majoritatea cazurilor, indiferent de modul în care toxicul provoacă convulsiile, terapia are un caracter simptomatic şi de susţinere, la care se adaugă antidotul, în intoxicaţiile cu substanţe care au antidot.

*Măsuri terapeutice generale.* În toate cazurile, trebuie luate măsuri ca accesele convulsive să nu provoace bolnavului traumatisme prin cădere sau prin izbirea extremităţilor, şi în special a capului, de planuri dure sau corpuri contondente. Bolnavii trebuie imobilizaţi la pat, cu ajutorul cearşafurilor sau a unor chingi speciale. Este indicată scoaterea protezelor dentare. La bolnavii în comă, care prezintă din cînd în cînd accese convulsive şi la care miorelaxarea musculaturii limbii şi faringelui produce obstrucţia căii aeriene superioare prin lunecarea posterioară a limbii, este necesară intubaţia orotraheală şi îndepărtarea secreţiilor salivare prin aspiraţie. Pentru prevenirea sau minimalizarea aspiraţiei conţinutului gastric, exprimat prin vărsătură, este recomandabil ca bolnavul să fie aşezat în decubit lateral şi, dacă este posibil, cu capul uşor înclinat sub planul trunchiului. Prezenţa convulsiilor contraindică atît manevrele de explorare diagnostică, cît şi pe cele terapeutice, susceptibile de a declanşa convulsiile. Aşa de exemplu, spălătura gastrică nu poate fi efectuată decît după administrarea prealabilă de droguri anticonvulsivante şi, în cazul cînd bolnavul este în comă, după intubaţia orotraheală cu o sondă pre-

Scanned with OKEN Scanner

văzută, cu balonaș obturator. În cazurile în care paroxismele convulsive sînt declanșate chiar de stimuli subliminari, bolnavul trebuie ferit de orice excitant — auditiv, tactil și chiar vizual (lumină puternică), prin izolarea lui într-o cameră liniștită, la temperatura de confort și cu lumină scăzută. Între accesele convulsive, trebuie să se administreze oxigen pur, așa încît introducerea sondei nazofaringiene și jetul de oxigen să nu declanșeze un alt paroxism. Dacă la sfîrșitul unei crize convulsive prelungite, relaxarea musculaturii scheletale nu este urmată de reluarea respirațiilor spontane, trebuie să se instituie imediat respirația artificială pentru îndepărtarea asfixiei.

*Măsuri terapeutice specifice.* Dacă substanța care a indus intoxicația are antidot, administrarea imediată a acestuia este obligatorie. Așa de exemplu, convulsiile provocate de intoxicația cu paration sau alte substanțe anticolinesterazice, beneficiază de tratamentul cu atropină. Convulsiile provocate de toxice care produc hipocalcemie (etilenglicol, fluoruri, oxalați) beneficiază de administrarea intravenoasă de gluconat de calciu, soluție 10%, în doză de 20—40 ml, repetată la nevoie. În intoxicațiile care produc hipoglicemie (intoxicația cu antidiabetice orale, oxalați, alcool etilic, alcool metilic, glicoli, *Amanita phalloides*), suprimarea convulsiilor necesită corectarea glicemiei, cu soluție glucozată 5%, și corectarea acidozei, cu soluție bicarbonatată 14 g/1 000 ml apă. Convulsiile provocate de edemul cerebral, care poate apărea în intoxicația cu fenotiazine, derivați organici ai etanului, plumbului, mercurului, arsenicului etc., necesită administrarea de substanțe antiedematoase, ca soluție de manitol 10—20%, în doză de 1,5—2 g/kg/zi, în perfuzii repetate, cu un ritm de 40—60 picături/min. sau glicerol 0,5 g/kg, administrat pe sondă nazogastrică, doză ce se repetă de cîteva ori în interval de 4 ore. Hipertensiunea intracraniană provocată de edemul cerebral mai poate fi prevenită și combătută prin administrarea de corticosteroizi, dar efectul depletiv al acestora se instalează abia după cîteva ore. Se pare că asociația dintre soluția hpiertonică de manitol și steroizi este metoda cea mai eficace pentru prevenirea convulsiilor provocate de edemul cerebral și hipertensiunea intracraniană (Arena, 1975). În rarele cazuri în care convulsiile sînt provocate de hipertermie, înlăturarea acesteia prin împachetări umede și antitermice poate anula repetarea acceselor convulsive.

*Administrarea de anticonvulsivante.* O mare parte din bolnavi necesită administrare de droguri anticonvulsivante cu acțiune centrală sau periferică. Crizele convulsive prelungite sau cele intermitente dar dese, care pot provoca moartea prin asfixie, fie ca urmare a stopului respirator, fie ca o consecință a tetanizării musculaturii respiratorii și a anulării mișcărilor respiratorii, nu pot fi îndepărtate decît prin administrarea de urgență a substanțelor anticonvulsivante și, în unele cazuri, de administrarea de miorelaxante, intubația orotraheală și respirația artificială. La ora actuală, se folosesc ca substanțe anticonvulsivante diazepamul, barbituricele și succinilcolina. În afară de acestea, unii autori (Arena, 1975) mai recomandă trimetadiona (Tridione), tribromoetanolul (Avertin), difenilhidantoina sodică (Dilantin) și paraldehida. În ultimii ani, diazepamul (Valium) este con-

Scanned with OKEN Scanner

siderat ca drog de elecţie în tratamentul convulsiilor, în general, ca şi al convulsiilor provocate de intoxicaţiile cu diferite substanţe. El este indicat îndeosebi în tratamentul convulsiilor din intoxicaţiile cu substanţe toxice care deprimă considerabil activitatea sistemului nervos central, ca de exemplu imipramina şi clorpromazina, unde barbituricele sînt periculoase, deoarece pot provoca stop respirator. Ca anticonvulsivant, diazepamul se administrează intravenos sau intramuscular, în doză de 0,1—0,2 mg/kg. În convulsiile severe, se administrează iniţial 10—20 mg intravenos, apoi, în orele următoare, 10 mg intramuscular sau în perfuzie venoasă. Prima doză poate fi repetată la 2 ore sau la 8 ore, intravenos sau intramuscular. Soluţia injectabilă de diazepam nu se amestecă cu alte medicamente uzuale, deoarece ea este incompatibilă cu majoritatea lor (precipită substanţa activă). Cînd se foloseşte ca vehiculant de perfuzie soluţia de glucoză izotonică 5% sau ser fiziologic, se introduc maximum 2 fiole de diazepam a 2 ml (20 mg) — soluţie injectabilă — în 250 ml solvent (ser glucozat sau ser fiziologic) şi, după ce se agită energic, se perfuzează imediat. Diazepamul poate scădea uşor tensiunea arterială ; în combinaţie cu barbituricele, el poate contribui la deprimarea respiratorie. Barbituricele ocupă astăzi locul al doilea, după diazepam, în tratamentul eficace al convulsiilor. Pentru barbiturice, în general, calea intramusculară poate fi satisfăcătoare şi mult mai lipsită de riscuri decît cea intravenoasă. Din cauza alcalinităţii lor, ele sînt însă iritante locale, ceea ce reprezintă un dezavantaj din acest punct de vedere. Dintre multiplele preparate, cele mai des folosite sînt tiopentalul sodic (Pentothal), barbituric cu durată foarte scurtă de acţiune, şi fenobarbitalul (Luminal), barbituric cu durată lungă de acţiune. Tiopentalul sodic este de preferat la bolnavii la care faza convulsivă este tranzitorie, cu o durată de pînă la 30 min. Drogul se găseşte sub formă de pulbere, în flacoane de 500 mg sau 1 g, care se dizolvă în apă distilată sterilă, înainte de utilizare. Soluţia cel mai des folosită este de 2,5%. Se injectează intravenos, pînă la doza totală de 0,5 ml/kg, dozele mai mari provocînd deprimarea respiraţiei, pînă la stop respirator. De obicei, se injectează intravenos lent 2—5 ml soluţie 2,5%, în decurs de 30 s—1 min. Narcoza se instalează rapid şi durează 5—20 min. La injectarea barbituricului, se produce o apnee trecătoare. Prelungirea narcozei prin tiopental, cu ajutorul injecţiilor repetate sau perfuziei intravenoase, nu este indicată, deoarece în acest caz ţesuturile se saturează cu narcotic, iar eliminarea acestuia din creier depinde în totalitate de metabolizare (Cuparencu, 1976). În afară de deprimarea respiraţiei, tiopentalul sodic mai produce scăderea tensiunii arteriale, variate grade de laringospasm, bronhospasm, sughiţ, strănut şi tuse. De aceea, combaterea convulsiilor cu tiopental nu poate fi făcută decît în secţiile de reanimare, unde se poate institui imediat intubaţia traheală, respiraţia artificială şi administrarea de oxigen. Cînd crizele convulsive sînt scurte, dar au tendinţa de a se repeta, se poate încerca administrarea fenobarbitalului intramuscular, în doză de 1—2 mg/kg, repetată la nevoie după 30 min., pînă la doza totală de 5 mg/kg. Efectul durează 12—14 ore. În intoxicaţiile cu stricnină, doza de fenobarbital poate

Scanned with OKEN Scanner

ajunge la 400—600 mg (2—3 fiole) pe zi. Convulsiile provocate de intoxicația cu stricnină se tratează cu diazepam intravenos și fenobarbital intramuscular, sub ventilație mecanică, după o prealabilă curarizare cu succinilcolină, întreținută cu galamină (Flaxedil). Difenilhidantoina sodică injectabilă (Dilantin) nu este eficace în tratamentul convulsiilor.

## Agitația psihomotorie

Sindromul de agitație psihomotorie se întîlnește relativ frecvent în intoxicațiile acute și pune deseori probleme de asistență psihiatrică de urgență.

**Etiopatogenia.** Enumerăm cîteva intoxicații acute care, în evoluția lor, se însoțesc de sindromul de agitație psihomotorie : intoxicația acută cu benzedrină, benzen, difenilhidantoină sodică, iodură de metil, tetraetil de plumb, aspirină, trioxid de arsen, cafeină, clor, teobromină, tiocianați, unele ciuperci, alcaloizi midriatici (atropina, hiosciamina, scopolamina), tricloretilenă, bromuri și altele.

**Simptome și semne.** Sindromul se caracterizează prin hiperactivitate pe plan afectiv, ideativ și motor, manifestat clinic prin stare de agitație globală, de intensități variabile. Agitația este însoțită și de modificări în sfera instinctivă. În funcție de profunzimea alterării stării psihice, se disting mai multe grade de agitație (Rândașu, 1979) : forme ușoare, în care agitația este moderată ; forme medii, în care agitația devine mai accentuată, bolnavul fiind dezinhibat, cu mimica și pantomimica vizibil modificate și critica diminuată ; forme severe, care cuprind gradul cel mai intens de agitație, reprezentate prin stări grave de neliniște psihomotorie, acte clastice, raptusuri, reacții explozive, agresivitate marcată, activitate dezordonată, incoerență, bizarerie. Agitația psihomotorie din intoxicațiile acute poate fi confundată cu cea din bolile psihice. Prin neprevăzutul și bruscheța debutului, precum și prin intensitatea desfășurării ei, agitația psihomotorie poate pune în pericol viața bolnavului (sinucidere, automutilare) sau a celor din preajma sa (agresiuni, omucidere etc.).

**Tratamentul.** Agitația psihomotorie este o urgență psihiatrică și ca atare, bolnavul trebuie internat, pe cît este posibil, într-un serviciu de specialitate. Pentru evitarea declanșării reacțiilor agresive din partea bolnavului și a opoziției acestuia la actele terapeutice, nu se recomandă bruscarea sau imobilizarea lui în cămașă de forță, decît în cazuri cu totul speciale. Trebuie să se asigure o ambianță securizantă calmă, iar transportul bolnavului, cînd este cazul, către serviciul de specialitate (psihiatrie) trebuie să se facă în deplină securitate. O importantă proporție din numărul bolnavilor care prezintă sindromul de agitație psihomotorie pot fi tratați și în serviciile de boli interne, concomitent cu aplicarea măsurilor ce se adresează intoxicației acute. În intoxicația cu prometazină, cafeină, miofilină, atropină, stricnină, compuși organofosforici, suspendarea sindromului de agitație psihomotorie poate fi obținută prin administrarea intravenoasă de diazepam, în doză de 10 mg (una fiolă), care se repetă la nevoie, sau prin administrarea de antidepresive triciclice ca amitriptilina (Teperin, Laroxyl, Elavil), în doză de

Scanned with OKEN Scanner

100—200 mg/24 de ore sau imipramină (Antideprin, Tofranil, Melipramin, Imizin), în doză de maximum 150—200 mg/zi. În intoxicaţia cu amfetamină şi efedrină, administrăm Droperidol, 10 mg intravenos, sau clorpromazină, 15 mg intravenos sau 25 mg intramuscular. Halucinaţiile produse de ingestia de amfetamină se tratează cu reserpină, în doză de 15—40 mg/24 de ore, iar psihozele acute toxice cu marcată componentă anxioasă, cu Haloperidol, în doză de 5—10 mg (1—2 fiole), care se repetă pînă la doza totală de 75 mg/zi, dacă efectul hipotensor al acestuia nu depăşeşte limitele admise. Dacă pacientul este un bolnav psihic cunoscut, care a ingerat un toxic oarecare în scop de suicid, atunci se administrează psihotrope majore, cu acţiune sedativă puternică, în doze mai mici decît cele administrate pentru boala psihică de fond, pentru a se evita hipotensiunea arterială, şocul exotoxic, inducerea stării comatoase (Rândaşu, 1979) : plegomazin, fiole sau tablete, 200 mg/zi, în patru prize ; levomepromazin, fiole sau tablete, 75—100 mg/zi ; haloperidol, fiole sau picături (soluţie), 5—10 mg/zi, asociat cu un antiparkinsonian, ca de exemplu romparkin, tablete, 4—8 mg/zi. De regulă, agitaţia psihomotorie din intoxicaţiile acute cedează la tratament în 12—24 de ore. La bolnavii epileptici, tratamentul de elecţie constă în administrarea de doze adecvate de diazepam, intravenos, sau fenobarbital, intramuscular.

## Bibliografie


ARENA, J. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 233, 900.

AVIADO, D. M. — Pharmacologic Principles of Medical Practice, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1972.

BERTOYE, A. şi colab. — *Anesth. Analg. Réanim.*, 1966, 23, 271.

BRODY, T. M., BAIN, J. A. — *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1954, 110, 148.

BURKS, J. S. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1974, 230, 1 405.

CUPARENCU, B. şi colab. — Farmacologia pentru medici, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

FOURNIER, E. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, 21, 2 187.

GOLDSTEIN, G. W. şi colab. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1974, 31, 382.

GOULON, M. şi colab. — *Rev. neurol.*, 1967, 116, 297.

MANTZ, J.-M. şi colab. — *Presse méd.*, 1971, 79, 1 243.

MOGOŞ, GH. — Urgenţe în medicina internă. Edit. diactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978.

RÂNDAŞU, S. — Psihiatrie clinică (sub red. Sîrbu, A.), Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979.


Scanned with OKEN Scanner

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROAMELOR DIGESTIVE ŞI HEPATICE

Principalele sindroame digestive şi hepatice întîlnite în toxicologia clinică sînt: esofagogastrita acută corosivă, hepatita acută toxică şi gastroenterita acută toxică.

## Esofagogastrita acută corosivă

Esofagogastrita acută corosivă reprezintă mai mult o entitate nosologică decît un sindrom clinic, date fiind particularităţile etiologice, anatomopatologice, clinice şi terapeutice.

**Etiopatogenia.** Substanţele caustice capabile să producă leziuni ale structurilor segmentelor superioare ale tubului digestiv sînt foarte diferite, atît ca mecanism de acţiune, cît şi ca potenţial de producere a leziunilor (tabelul 9—1). Sub raportul frecvenţei, bazele tari (hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de amoniu) sînt urmate imediat de acizii tari (sulfuric, azotic, acetic, clorhidric) şi de unele săruri (sulfatul de cupru, clorura de zinc, biclorura de mercur). Hidroxidul de sodiu reprezintă substanţa caustică cel mai frecvent întîlnită în etiologia esofagogastritelor acute corosive

*Tabelul 9—1*

**Substanţe caustice care produc leziuni bucale, faringiene, esofagiene şi gastrice**

1 Acetona
2 Acidul acetic
3 Acidul acrilic
4 Acidul azotic
5 Acidul boric
6 Acidul clorhidric
7 Acidul cromic
8 Acidul fluorhidric
9 Acidul formic
10 Acidul fosforic
11 Acidul lactic
12 Acidul oxalic
13 Acidul sulfuric
14 Acidul tanic
15 Acidul tricloracetic
16 Acizii corozivi
17 Aminofenazona
18 Amoniacul
19 Argintul
20 Bazele corozive
21 Biclorura de mercur
22 Bioxidul de sulf
23 Bromul
24 Carbonatul de sodiu
25 Carbonatul de potasiu
26 Cetonele
27 Cloronaftalena
28 Clorura ferică
29 Clorura mercurică
30 Clorura de zinc
31 Cromaţii
32 Cromul
33 Cuprul
34 Fenolul
35 Fluorul
36 Formaldehida
37 Fosforul
38 Hidroxidul de amoniu
39 Hidroxidul de potasiu
40 Hidroxidul de sodiu
41 Hipocloriţii
42 Iodul
43 Nitratul de argint
44 Oxidul de calciu
45 Oxidul de zinc
46 Permanganaţii
47 Peroxidul de hidrogen
48 Peroxidul de sodiu
49 Rezorcinololul
50 Salicilatul de sodiu

(44%, în cazuistica noastră). Mecanismul prin care soda caustică acţionează asupra structurilor biologice şi, în particular, asupra celor care intră în alcătuirea pereţilor cavităţii bucale,

Scanned with OKEN Scanner

faringelui, esofagului şi stomacului, este binecunoscut. Este vorba de o reacţie chimică rapidă între hidroxidul de sodiu şi ţesuturi, care determină distrugerea acestora, prin „lichefierea materiei vii" (celule, fibre conjunctive, substanţă fundamentală etc.). Numai în cazurile în care diluţia este foarte mare, soda caustică produce leziuni superficiale, datorită efectului de „tamponare" al salivei, mucusului esofagian şi sucului gastric. Mecanismul intim al procesului de necroză prin lichefiere constă în acţiunea grupării chimice $OH^-$, provenită din disocierea moleculei de hidroxid de sodiu, care determină apariţia proteinaţilor alcalini solubili. Progresiunea leziunilor se explică prin trecerea succesivă a ionului $OH^-$ de la o moleculă la alta, cu denaturarea din aproape în aproape a moleculelor proteice. Hidroxidul de sodiu este substanţa caustică care produce cele mai grave leziuni acute şi care lasă cel mai frecvent stenoze postcaustice. Cel de-al doilea factor etiologic determinant este reprezentat, aşa cum s-a mai arătat, de acizii tari — azotic, sulfuric, clorhidric şi acetic — a căror incidenţă în determinismul leziunilor caustice este, în statistica noastră, de 28%. Mecanismul prin care acizii acţionează asupra structurilor biologice cu care vin în contact este diferit de cel al bazelor tari. Acizii acţionează prin intermediul ionului hidrogen ($H^+$), care produce coagularea, precipitarea şi deshidratarea proteinelor, respectiv necroza de coagulare. Unii acizi, ca de pildă acidul sulfuric, produc reacţii exergonice, căldura degajată contribuind şi ea la agresiunea chimică. Necroza de coagulare protejează întrucîtva progresiunea leziunilor, fapt care explică de ce stenozele postcaustice după ingestia de acizi au o incidenţă mai mică decît cele după ingestia de baze. În afară de baze şi acizi tari, există o serie de săruri, care, în concentraţie mare, pot produce leziuni caustice grave, ca de exemplu clorura şi oxidul de zinc, sulfatul de cupru, unele săruri de fier, cadmiu, aur şi mercur. Unul din pacienţii noştri, care a ingerat clorură de zinc, a prezentat leziuni esofagiene profunde, cu eliminarea esofagului prin vărsătură, iar un alt pacient, a prezentat după ingestie de sulfat de cupru, stenoză esofagiană, care a necesitat esofagoplastie. O serie de substanţe caustice acţionează nu numai direct şi predominant asupra ţesuturilor cu care vin în contact, ci trecînd în sînge, se comportă ca toxice sistemice. Dintre acestea, amintim acidul fluorhidric, acidul oxalic, fenolii, acidul boric, clorura mercurică, cloraţii, resorcina, salicilaţii şi altele. Aşa cum rezultă dintr-un studiu efectuat de noi, pe un număr de 765 de bolnavi (Mogoş şi colab., 1977), leziunile anatomopatologice bucofaringiene, esofagiene şi gastrice pot fi superficiale, de profunzime medie sau mare, în raport cu natura chimică a toxicului ingerat, cu concentraţia acestuia şi timpul de contact cu mucoasa tractului digestiv. Leziunile superficiale constau în hiperemia şi edemul mucoasei, la care se adaugă — mai rar — mici zone de distrugere superficială a mucoasei, cu caracter circular sau linear. Vindecarea lor nu produce stenoză. Leziunile de profunzime medie constau în distrugerea mucoasei cu interesarea submucoasei şi chiar a muscularei, cu evoluţie spre stenozare cicatriceală. Leziunile profunde constau în necroza întregului perete esofagian sau a peretelui gastric (Davis şi colab., 1972), cu per-

Scanned with OKEN Scanner

forație liberă sau acoperită de organele din jur. Berry și colab. (1965) au comunicat un caz de necroză a întregului stomac, secundară ingestiei unui acid corosiv, caz ce a fost rezolvat cu succes prin gastrectomie totală.

Unii autori (Middlekamp și colab., 1969) clasifică leziunile caustice ale esofagului în trei grade. Leziunile de gradul întîi constau în hiperemia mucoasei, cu descuamarea superficială a epiteliului. Leziunile de gradul al doilea constau în apariția de vezicule, ulcerații și exsudat inflamator al mucoasei. Leziunile de gradul al treilea constau în zone de hiperemie, cu distrugerea totală a mucoasei esofagiene. Gradul leziunilor mucoasei gastrice provocate de caustice depinde în mare măsură de cantitatea de alimente prezentă în stomac în momentul ingestiei toxicului, ca și de tonicitatea sfincterului piloric (Herrington, 1964).

**Simptome și semne.** Simptomele și semnele clinice ale esofagogastritei acute corosive sînt redate în tabelul 9—2. Simptomatologia clinică subiectivă și obiectivă a esofagitelor și gastritelor acute corosive diferă esențial, după cum este vorba de faza acută sau cronică, cicatriceală. De asemenea, simptomatologia diferă în raport cu gradul leziunilor și cu localizarea lor predominantă. În cazul în care este vorba de leziuni superficiale, semnele clinice subiective constau, în primul rînd, în senzația de durere la nivelul segmentului celui mai afectat, discretă dificultate la deglutiție (toleranța la alimentația lichidă și semilichidă păstrată și intoleranță la alimente solide) și discretă sialoree. Starea generală este bună, febra lipsește. Din observațiile noastre, rezultă că

*Tabelul 9—2*

**Simptomele și semnele clinice provocate de ingestia de substanțe caustice (studiu pe 132 de cazuri)**

| Nr. crt. | Simptome și semne | Nr. cazuri | % |
|---|---|---|---|
| 1 | Durere bucofaringiană | 33 | 25,0 |
| 2 | Durere retrosternală | 34 | 25,8 |
| 3 | Durere epigastrică | 86 | 65,1 |
| 4 | Disfagie | 43 | 32,6 |
| 5 | Odinofagie | 4 | 3,0 |
| 6 | Sialoree | 18 | 13,6 |
| 7 | Vărsături | 42 | 31,8 |
| 8 | Sensibilitate epigastrică | 63 | 47,7 |
| 9 | Apăsare musculară | 5 | 3,8 |
| 10 | Apatie | 4 | 3,0 |
| 11 | Anxietate | 4 | 3,0 |
| 12 | Agitație psihomotorie | 8 | 6,1 |
| 13 | Afonie | 4 | 3,0 |
| 14 | Disfonie | 2 | 1,5 |
| 15 | Hemoragie digestivă superioară | 11 | 8,3 |
| 16 | Șoc | 3 | 2,3 |
| 17 | Glosită | 52 | 39,4 |
| 18 | Stomatită | 49 | 37,1 |
| 19 | Cheilită | 19 | 14,4 |
| 20 | Faringolaringită | 69 | 52,3 |

această simptomatologie se remite foarte rapid, în 2—3 zile, rareori mai mult. Examenul clinic obiectiv poate pune în evidență hiperemie, edem și discretă veziculație sau exulcerații velopalatine și faringiene. În cazul în care leziunile sînt de profunzime medie, simptomatologia clinică subiectivă și obiectivă este mult mai bogată, mai severă și mai supărătoare pentru bolnav. În primul rînd, bolnavul prezintă disfagie accentuată, practic, imposibilitatea de a executa actul deglutiției chiar pentru lichide. Deglutiția este împiedicată atît în cazurile în care sînt prezente leziunile bucofaringiene, cît și în cele în care, la nivelul bucofaringelui leziunile permit deglutiția, dar cele esofagiene o împiedică. Sînt cazuri în care toți cei trei timpi ai

Scanned with OKEN Scanner

deglutiţiei sînt interesaţi (bucal, faringian, esofagian), cazuri în care numai timpul faringian şi esofagian sînt interesaţi şi cazuri în care tulburarea timpului esofagian determină disfagia. În rarele cazuri în care leziunile sînt localizate numai la nivelul bucofaringelui (substanţa caustică nu a fost înghiţită, ci evacuată imediat), bolnavul prezintă tulburări de deglutiţie care interesează numai timpul bucal sau faringian, ceea ce face dificilă alimentaţia orală numai primele 2—3 zile, dacă leziunile sînt superficiale. În cele mai multe cazuri, disfagia cu imposibilitatea de alimentaţie pe cale naturală are durată variabilă, de la cîteva zile pînă la două săptămîni, cînd leziunile sînt de profunzime medie. Acestea sînt cazurile în care iniţial disfagia este condiţionată de leziunile acute şi apoi, de leziunile cicatriceale. Cel de-al doilea simptom principal este durerea, a cărei localizare poate fi predominant bucofaringiană, retrosternală sau epigastrică, după cum leziunile cele mai grave sînt localizate preferenţial în segmentele amintite. În unele cazuri, durerea se întinde pe o perioadă de cîteva zile, iar în prima zi, cînd intensitatea ei este mare, necesită chiar opiacee. Din observaţiile noastre rezultă că durerea dă relaţii importante asupra profunzimii şi sediului predominant al leziunilor. Durerea este responsabilă, în mare măsură, de apariţia şi întreţinerea disfagiei, datorită reacţiei inflamatorii a terminaţiilor nervoase şi în special a celor de la nivelul submucoasei. Sialoreea şi vărsăturile urmează disfagiei şi durerii, în suferinţa subiectivă şi obiectivă a bolnavului. Sialoreea este abundentă, în special la bolnavii la care leziunile bucofaringiene sînt importante, iar vărsăturile, la cei la care substanţa caustică a atacat şi mucoasa gastrică. Secreţia salivară fiind un act reflex, iritarea tuturor receptorilor, inclusiv a celor de la nivelul mucoasei esofagiene şi gastrice, poate fi urmată de o creştere a debitului sialoreei. La cei mai mulţi bolnavi, sialoreea şi vărsăturile au caracter discret sanguinolent, fără să fie vorba de o adevărată hematemeză sau stomatoragie. Anxietatea şi agitaţia psihomotorie, iar în unele cazuri, apatia sînt simptome şi semne întîlnite la o mare parte din bolnavii cu leziuni de profunzime medie. Aceste manifestări sînt strîns legate atît de fondul patologic psihopat, în unele cazuri, cît de persistenţa fie a ideei suicidului, fie a imaginii stării conflictuale care a determinat ingestia de caustic, în cazurile de intoxicaţie acută voluntară. Starea de anxietate şi agitaţie este întreţinută şi de durerea, disfagia şi sialoreea, care sînt foarte supărătoare şi alarmante pentru bolnav. Majoritatea bolnavilor cu leziuni de profunzime medie şi cei cu leziuni profunde prezintă sindromul febril, care durează de la 4—5 zile pînă la două săptămîni. Examenul local ORL, practicat în primele 24 de ore, evidenţiază leziunile superficiale sau de profunzime medie la nivelul buzelor, limbii, mucoasei jugale, mucoasei velopalatine, a faringelui şi epiglotei. Sediul şi profunzimea acestor leziuni variază de la caz la caz. Cînd edemul inflamator se extinde către laringe, apar tulburări fonice (disfonie sau chiar afonie) şi tulburări respiratorii, prin stenoza creată la nivelul laringelui. Tabloul clinic descris mai sus corespunde leziunilor anatomopatologice de profunzime medie şi prezintă variaţii de la un caz la altul, în funcţie de natura toxicului ingerat. El este mai grav

și evoluează mai lent, cînd agentul cauzal a fost soda caustică, și mai puțin grav, cu evoluție mai scurtă, cînd agentul cauzal a fost un acid tare. La bolnavii la care leziunile sînt profunde, cînd acestea interesează toate straturile pereților esofagului și stomacului, la simptomatologia clinică prezentată mai sus, se adaugă cea a complicațiilor majore : hemoragii digestive superioare (uneori cataclismice), stare de șoc, apărare musculară abdominală, alterarea stării generale, febră cu caracter infecțios. Din punct de vedere al evoluției, esofagogastrita acută corosivă se desfășoară în trei faze : acută, subacută și cronică. Faza acută, care durează aproximativ 18—20 de zile, se caracterizează anatomic prin prezența leziunilor caustice iar clinic, prin simptomatologia descrisă mai sus. Faza subacută se caracterizează anatomic prin procesul de vindecare a leziunilor caustice iar clinic, prin remisiunea treptată a simptomatologiei din faza acută : bolnavii sînt mai liniștiți, curba termică se apropie de normal, leziunile bucofaringiene încep să se vindece. Procesul de vindecare din această fază este o continuare a reacției inflamatorii din faza acută, care în a doua săptămînă este marcată printr-o proliferare a țesutului de granulație. În cea de-a doua și a treia săptămînă de la ingestia causticului și constituirea leziunilor corosive se produce un intens proces de fibrilogeneză ca urmare a activității crescute a fibroblaștilor, care sintetizează colagenul ce se organizează în fibre. După cea de-a treia săptămînă, fibrele de colagen încep să se retracte progresiv, marcînd debutul procesului de stenozare. Vindecarea definitivă, cu reepitelizare, are loc către a șasea săptămînă, dar cu defect : înlocuirea submucoasei printr-un strat de țesut conjunctiv fibros și organizarea de stricturi de dimensiuni și cu sedii variabile pînă la obliterarea completă a lumenului esofagului sau stomacului. Faza cronică corespunde, din punct de vedere anatomic, cicatrizărilor constituite ale leziunilor de profunzime medie și a celor profunde. În această fază, simptomatologia dominantă este reprezentată de disfagia progresivă și denutriție, a căror intensitate este proporțională în raport cu gradul stricturilor postcaustice deja constituite. Din observațiile noastre și ale altor autori (Strange și colab., 1951 ; Citron și colab., 1968 ; Harris, 1968 ; Skene-Smith, 1975), rezultă că în majoritatea cazurilor în care leziunile au fost de profunzime medie și mare (cînd bolnavul a supraviețuit acestora din urmă, se organizează stricturi pînă la obliterarea completă a lumenului esofagului sau stomacului. Stricturile pot fi puse în evidență prin examenul radiologic, care le precizează sediul și gradul. Cînd strictura interesează aproape întregul traiect esofagian sau stomacul în întregime, lumenul acestora devine filiform, iar tranzitul este complet suprimat. La una dintre bolnavele noastre, care a ingerat o cantitate mare de soluție concentrată de hidroxid de sodiu stomacul s-a transformat într-un tub rigid, al cărui lumen avea aspect filiform.

**Tratamentul de urgență.** În toate cazurile de ingestie voluntară de substanțe corosive, primul gest terapeutic, care are rol hotărîtor în constituirea și evoluția ulterioară a leziunilor caustice, este ingestia imediată de apă potabilă și provocarea de vărsături. Acest act terapeutic trebuie efectuat imediat de către bolnavul însuși, deoarece acizii tari și

Scanned with OKEN Scanner

bazele tari reacţionează rapid, aproape instantaneu, cu structurile biologice, la contactul cu acestea. Diluarea cît mai rapidă cu apă a substanţelor caustice ingerate şi eliminarea acestora prin vărsătură limitează gradul de distrugere a mucoasei esogastrice. Din păcate, executarea în timp util a acestei măsuri terapeutice nu poate fi efectuată decît de către bolnavul în cauză, care ajunge să beneficieze tardiv de primul ajutor acordat de personal medical calificat. Dacă bolnavul a ingerat cantităţi relativ mici de caustice, dacă a ajuns în timp util la unitatea sanitară şi dacă disfagia nu s-a instalat încă, se administrează apă şi se provoacă imediat vărsături, după tehnica descrisă în capitolul 5. Din experienţa noastră, rezultă că este o greşeală să se piardă timpul în căutarea de antidoturi antiacide (lapte de magnezie) sau antibazice (soluţie slabă de acid acetic) sau de lapte, albuş de ou bătut, aşa cum scrie în tratatele clasice de toxicologie clinică, atîta timp cît avem la îndemînă apă potabilă. Cînd dispunem totuşi de antidoturile chimice specifice diferitelor substanţe caustice, acestea pot fi folosite, în dozele adecvate, expuse în capitolul 4. Cînd bolnavul prezintă dureri, trebuie să recurgem la administrarea de medicamente analgezice. Dacă durerea nu este prea intensă, injectăm algocalmin, în doză de 3—4 fiole a 2 ml soluţie 50%, intramuscular sau intravenos ; repetăm administrarea la intervale de 3—4 ore. Cînd durerea este atroce şi dacă nu sînt contraindicaţii (stare de şoc), administrăm petidină hidroclorică (Mialgin), în doză de 200—300 mg (2—3 fiole) în 24 de ore, intramuscular sau intravenos sau pentazocină (Fortral), în doză de 60—90 mg (2—3 fiole) în 24 de ore. Pentru îndepărtarea spasmului musculaturii esogastrice şi a sialoreei, se administrează papaverină, în doză de 240—320 mg (6—8 fiole) pe zi, atropină, 2—3 mg (2—3 fiole) pe zi, cu sau fără scobutil simplu, 30—40 mg (3—4 fiole) pe zi sau scobutil compus (2—3 fiole) pe zi.

**Tratamentul formelor uşoare şi de gravitate medie.** Formele uşoare corespund leziunilor superficiale numai cu hiperemie şi edem, fără exulceraţii, cu discretă jenă la deglutiţie şi posibilitatea alimentaţiei orale cu alimente lichide şi semilichide, din prima zi de evoluţie. Formele de gravitate medie corespund leziunilor superficiale, caracterizate, în esenţă, prin disfagie moderată, care dă totuşi bolnavului posibilitatea ingestiei de alimente din prima zi, dar numai lichide şi semilichide.

*Spitalizarea.* După aplicarea măsurilor terapeutice de urgenţă, la domiciliul bolnavului, în camera de gardă a ambulatorului sau spitalului, bolnavul trebuie internat şi spitalizat pentru o perioadă de minimum 10—14 zile, timp în care se aplică măsuri terapeutice simple, care creează condiţiile de vindecare a leziunilor.

*Regimul dietetic.* În formele uşoare, regimul dietetic din primele 24—48 de ore trebuie să fie alcătuit din alimente lichide şi semilichide : ceaiuri îndulcite cu zahăr, lapte, smîntînă, unt topit în lichide la temperatura corpului, supe de zarzavat preparate cu fulgi de ovăz, griş sau orez şi servite cu unt sau margarină, smîntînă, ouă fierte moi, griş cu lapte, frişcă, compoturi cu fructe pasate, gem, nectar. În următoarele 3—4 zile, regimul se îmbogăţeşte, adăugîndu-se pîine muiată în lapte, ceai sau supă, pireuri de-

legume servite cu unt, paste făinoase preparate cu lapte, brînză proaspătă de vaci etc. Progresiv, se introduce apoi un regim de cruţare digestivă, asemănător cu cel din boala ulceroasă. În formele cu gravitate medie, regimul dietetic din primele 24—48 de ore constă în alimente lichide (ceaiuri, lapte), după care, progresiv, se trece la alimentaţia semilichidă şi de cruţare digestivă, în funcţie de intensitatea disfagiei.

*Medicaţia antiacidă şi anticolinergică* este necesară pentru reducerea secreţiei şi neutralizarea excesului de acid clorhidric, care poate întreţine leziunile caustice. Noi folosim un amestec de carbonat de calciu şi magnezia usta, în proporţii adecvate (de la 1 : 9, la 1 : 5), care să evite constipaţia (prin excesul de carbonat de calciu) şi diareea (prin excesul de magnezia usta). Praful alcalin se administrează în doză de cîte o linguriţă rasă, de 3—4 ori/zi, în suspensie apoasă şi în cantităţi suficiente de lichid, pentru a putea fi ingerat. Preparatele tabletate, ca trisilicalm, calmogastrin, ulcerotrat etc., pot fi folosite dacă nu produc jenă la deglutiţie. Ca medicaţie anticolinergică, folosim, cu rezultate bun, scobutilul — 3—4 tablete/zi sau preparatele de belladonnă, ca fobenal sau foladon — cîte 3—4 comprimate/zi.

*Antibioterapia şi corticoterapia.* În formele uşoare, antibioterapia de protecţie şi corticoterapia nu sînt necesare. În formele cu gravitate medie, aplicăm constant atît antibioterapia, cît şi corticoterapia, după aceeaşi modalitate ca în formele grave.

**Tratamentul formelor grave.** Formele grave corespund leziunilor de profunzime medie, caracterizate în esenţă prin imposibilitatea bolnavului de a se alimenta pe cale orală din cauza odinofagiei şi a disfagiei, prin tendinţa la infecţii supraadăugate şi prin evoluţia invariabilă către stricturi (stenoze).

*Hidratarea parenterală.* Asigurarea hidratării corecte a bolnavului este o condiţie *sine qua non* pentru prevenirea unor tulburări hidrice şi electrolitice ulterioare. Hidratarea se face în raport de bilanţul hidric, calculat fie prin metode simple, fie prin formula de la pagina 177. Din experienţa noastră rezultă că pentru un adult de 70 kg, care nu prezintă diaree şi vărsături, ci numai discretă sialoree, cantitatea de apă necesară pentru 24 de ore este de cca 2 500—3 000 ml, deoarece pierderile prin transpiraţie sînt mai mari la aceşti bolnavi decît cele obişnuite. Cînd bolnavul pierde cantităţi importante de apă prin vărsături, diaree şi secreţie salivară abundentă, fenomen prezent în primele 2—3 zile de evoluţie, cantitatea de apă administrată în 24 de ore se apropie de 3 500—4 000 ml. Cea mai bună metodă de stabilire a bilanţului hidric este cîntărirea bolnavului, dar din experienţa noastră rezultă că aceasta nu este necesară decît în cazurile în care leziunile caustice se complică cu insuficienţă renală acută, cum este cazul intoxicaţiei acute cu biclorură de mercur. Hidratarea parenterală se întinde, ca durată, de la cîteva zile pînă la 8—10 zile sau chiar două săptămîni, iar în acele cazuri, în care hidratarea orală este imposibilă, chiar şi în perioada de trecere în faza subacută. În timpul hidratării parenterale, trebuie să facem încercări zilnice de hidratare orală cu ceaiuri îndulcite cu zahăr sau cu lapte îndoit cu ceai şi de îndată ce bolnavul începe să înghită, trecem la hidratarea orală, iniţial

Scanned with OKEN Scanner

parţială şi apoi totală, crescînd progresiv, de la zi la zi, în funcţie de toleranţă, cantităţile administrate per oral. Nu sîntem de acord cu unele puncte de vedere potrivit cărora punerea în repaus absolut a segmentelor tubului digestiv afectate este obligatorie, atunci cînd bolnavul poate să înghită. Dimpotrivă, începerea precoce a hidratării orale, chiar dacă bolnavul înghite cu greutate, nu influenţează în rău evoluţia leziunilor, dar evită dificultăţile şi neajunsurile legate de administrarea parenterală de lichide (tromboza venei cateterizate, înfundarea cateterului etc.). În primele 3—4 zile de evoluţie, dacă bolnavul nu prezintă pierderi importante de sodiu şi potasiu prin vărsături, diaree, sialoree etc., aportul parenteral de electroliţi nu este necesar, datorită mecanismelor de reglare şi de menţinere a capitalului sodic şi potasic care intră în acţiune. Începînd din a patra sau a cincea zi, dacă disfagia împiedică hidratarea şi aportul de electroliţi per oral, adăugăm cantităţile adecvate de sodiu, potasiu şi calciu, în funcţie de datele ionogramei. Raţia de sodiu este de 60—80 mEq/24 de ore, iar cea de potasiu, 40—60 mEq/24 de ore. Este de preferat folosirea soluţiilor molare de clorură de sodiu şi de clorură de potasiu, din care 1 ml este egal cu 1 mEq. Pentru hidratarea parenterală se folosesc soluţii glucozate, care asigură totodată materialul energetic pentru nutriţia parenterală.

*Nutriţia parenterală.* În formele grave ale esofagogastritelor acute corosive, cînd deglutiţia este imposibilă, necesarul de substanţe energetice poate fi acoperit exclusiv cu glucoză, cu condiţia ca perfuzarea soluţiei glucozate să fie continuă şi lentă, iar odată cu aceasta să se administreze cantităţi adecvate de insulină (1 unitate internaţională de insulină ordinară pentru 5 g glucoză), pentru o utilizare mai bună a glucozei la nivelul ţesuturilor şi pentru polimerizarea excesului acesteia în glicogen. Pentru a se evita creşterea catabolismului azotat, aportul caloric de origine glucidică nu trebuie să fie mai mic de 1 200 calorii/24 de ore, pentru un adult de 70 kg, ceea ce echivalează cu 300 g glucoză, care trebuie administrată parenteral, în 24 de ore. Această cantitate se găseşte în 1 500 ml soluţie glucozată 20% sau în 3 000 ml soluţie glucozată 10% sau în 6 000 ml soluţie glucozată 5%. În raport cu cantitatea de lichide necesară în 24 de ore pentru hidratarea bolnavului, ne alegem soluţia de glucoză cea mai potrivită. Cum în majoritatea cazurilor, cînd funcţia renală este bună, nevoia de lichide este de cca 3 000 ml/zi, soluţia de glucoză 10% este cea mai indicată. Perfuzia trebuie să fie permanentă, zi şi noapte, cu un debit constant, ceea ce obligă la denudarea unei vene şi plasarea unui cateter endovenos. Pe măsură ce disfagia se remite şi deglutiţia devine posibilă, se trece cît mai repede posibil la nutriţia per orală, mai întîi cu alimente lichide, apoi semilichide şi, în funcţie de toleranţa bolnavului, la un regim alimentar mai larg, de cruţare digestivă, mult asemănător cu cel pe care-l folosim la bolnavii ulceroşi, în timpul episodului acut. În cele mai multe cazuri, începînd din a patra sau a cincea zi de evoluţie, nutriţia per orală poate fi reluată treptat, bolnavii ajungînd ca din a zecea pînă în a cincisprezecea zi, să primească întreaga raţie hidrică, minerală, calorică şi vitaminică, pe cale naturală. Este necesar ca începînd din primele zile ale fa-



Scanned with OKEN Scanner

zei acute să administrăm vitamina C în perfuzie intravenoasă și vitaminele din grupul B, ca și vitamina A, în dozele obișnuite, intramuscular. Cînd se trece la alimentația orală, administrarea vitaminei C trebuie să se facă după o prealabilă dizolvare a acesteia în lichidele sau alimentele semilichide.

*Medicația antiacidă, antispastică și antisecretorie.* În formele grave ale esofagogastritei acute corosive, unul din factorii care întreține disfagia este spasmul musculaturii esogastrice, pentru îndepărtarea căruia trebuie să administrăm intramuscular antispastice, în dozele pe care le folosim în formele cu gravitate medie. De la caz la caz, folosim una din asociațiile : scobutil simplu sau scobutil compus+papaverină ; atropină+papaverină. Ulterior, după 4—5 zile, putem renunța la calea intramusculară, administrînd drogurile antispastice și anticolinergice în supozitoare, ca de exemplu lizadon forte, 2—3 supozitoare/zi. Cînd bolnavul își reia alimentația orală, medicația spasmolitică și anticolinergică lărgește toleranța la lichidele și alimentele semilichide ingerate, scurtînd perioada de imposibilitate de alimentație orală, prin reducerea odinofagiei și a disfagiei. Medicația antiacidă se instituie de îndată ce bolnavul începe să înghită și se administrează pe toată perioada spitalizării, folosind preparatele expuse la tratamentul formei cu gravitate medie (carbonat de calciu+magnezia usta etc.).

*Medicația tranchilizantă, neuroleptică și hipnotică.* Pentru îndepărtarea stării de anxietate, administrăm în primele 24 de ore diazepam 20—30 mg (2—3 fiole), intramuscular, cîte 10 mg la interval de 8—12 ore sau plegomazin 25—50 mg (1—2 fiole), intramuscular, ținîndu-se seama de tensiunea arterială. Medicația tranchilizantă și neuroleptică poate fi continuată încă 2—3 zile, în doze mai mici și cînd este nevoie. Pentru asigurarea somnului, administrăm fenobarbital 200—400 mg/24 de ore (1—2 fiole a 2 ml din soluția 10%), fie numai seara la culcare cîte o fiolă, fie cîte o fiolă la 12 ore. După primele 2—3 zile de terapie parenterală cu tranchilizante, neuroleptice și hipnotice, este suficientă administrarea unei fiole de fenobarbital, seara la culcare, după care, de la caz la caz, odată cu alimentația per orală, somnul se asigură cu diazepam sau un barbituric sau ambele, de preferință la masa de seară.

*Antibioterapia.* Administrarea de antibiotice în scopul prevenirii și jugulării infecțiilor este obligatorie, din mai multe considerente. În primul rînd, soluțiile de continuitate, provocate de leziunile caustice de la nivelul mucoasei bucale, faringiene, esofagiene și gastrice, creează condiții ca flora microbiană saprofită să devină patogenă, în așa fel încît leziunea chimică propriu-zisă se complică în mod sigur cu leziuni generate de infecția supraadăugată. În al doilea rînd, reacția inflamatorie de origine bacteriană influențează nefavorabil evoluția leziunilor, accentuînd cicatrizarea stenozantă. În al treilea rînd, infecția supraadăugată poate constitui cauza unor complicații grave, ca flegmoane, abcese, mediastinite, peritonite, infecții bronhopulmonare și chiar septicemii. De aceea, considerăm că antibioterapia trebuie instituită imediat după producerea accidentului, chiar dacă reacția febrilă și leucocitoza lipsesc. Experiența noastră pe un număr mare de bolnavi ne permite să tra-

Scanned with OKEN Scanner

gem concluzia că monoterapia antibiotică cu penicilină G, în doză de 400 000—800 000 u.i., la fiecare 6 ore, timp de 10—15 zile, este de cele mai multe ori suficientă pentru prevenirea şi jugularea infecţiei secundare. Cînd infecţia, care este de obicei plurimicrobiană, evoluează către abcese şi flegmoane, evidenţiate prin examenul ORL sau numai bănuite prin curba termică, leucocitoză şi testele de inflamaţie, monoterapia antibiotică devine insuficientă. Din experienţa infecţioniştilor (Angelescu, 1976), asocierea antibioticelor trebuie să realizeze un efect sinergic bactericid. În acest scop, se recomandă asocierea unui antibiotic bactericid de tip „penicilinic" (penicilină G, ampicilină, meticilină, oxacilină, cloxaciclină, cefalosporină) cu un alt antibiotic bactericid cu spectrul de tip „streptomicinic" (streptomicină, kanamicină, gentamicină). Cînd bolnavul este sensibil la penicilină, aceasta poate fi înlocuită cu eritromicină lactobionat, administrată în perfuzie intravenoasă lentă, în doză de 1,2—1,8 g/zi.

*Corticoterapia.* Aplicarea terapiei cortizonice în esofagogastritele acute corosive este recomandată de majoritatea autorilor, atît de specialiştii oto-rino-laringologi, cît şi de gastroenterologi şi laringologi, datorită, în primul rînd, acţiunii antiinflamatorii a preparatelor cortizonice, iar în al doilea rînd, influenţei lor asupra biosintezei colagenului, proteină cu rol esenţial în procesele de reparare şi cicatrizare. După părerea noastră, dacă folosirea acestora este perfect justificată, în scopul reducerii fenomenelor inflamatorii acute, utilizarea lor pentru prevenirea cicatricelor stenozante este mai puţin justificată, cel puţin în cazurile cu leziuni profunde, unde corticoterapia nu poate opri procesul de cicatrizare stenozantă. Prin mecanismul de inhibare a sintezei colagenului, corticoizii nu pot anula procesul de reparare conjunctivă şi cicatrizare stenozantă, ci reuşesc numai să-l diminueze sau să-l amîne. Din experienţa noastră, rezultă două concluzii : corticoizii nu pot împiedica vindecarea cu stricturi, în formele grave ; ei pot cel mult să reducă gradul de stenoză rezultată prin cicatrizare. Studii relativ recente au arătat că în condiţiile menţinerii unui lumen esofagian acceptabil, cu ajutorul unor sonde permanente, corticoterapia asociată cu antibioterapia poate reduce mult numărul bolnavilor cu stenoze severe, care necesită esofagoplastie (Balasegaran, 1975). De aceea, corticoterapia nu poate lipsi din programul terapeutic al esofagogastritelor acute corosive, în condiţiile în care antibioterapia concomitentă protejează organismul de infecţii, iar aplicarea terapiei alcalinizante tamponează excesul de acid clorhidric, indus în parte de corticoizi. În formele grave, în care hidratarea şi alimentaţia orală este imposibilă, administrăm prednisolon (Supercortisol), în doză de 50 mg/zi, cîte o fiolă a 25 mg la interval de 12 ore. De îndată ce bolnavul începe să se alimenteze, trecem la administrarea de prednison (Supercortil), în doză de 40 mg/zi, pînă la completarea unei cure cortizonice de 15—20 de zile. Nu trebuie să renunţăm la terapia cortizonică de teama efectului ulcerogen, hemoragiilor digestive superioare şi a perforaţiilor, complicaţii care se atribuie în mod obişnuit corticoterapiei. Cînd leziunile sînt profunde, evoluţia spre perforaţie a organelor cavitare (esofag, stomac) nu depinde de efectul secundar al corticotera-



Scanned with OKEN Scanner

pielei, ci de gradul leziunilor caustice și al celor infecțioase supraadăugate.

*Tratamentul local al leziunilor bucofaringiene.* Leziunile bucofaringiene sînt aproape întotdeauna prezente și nu rareori ele sînt acelea care determină, în cea mai mare parte, disfagia, amînînd hidratarea și alimentația pe cale orală a bolnavului. Cavitatea bucală trebuie curățată permanent prin spălături, executate de bolnav, cu ceai de mușețel (cea mai bună soluție emolientă) bicarbonatat, care alcalinizînd mediul bucal, împiedică apariția micozelor (candidoza favorizată de antibioterapie). Badijonarea sau pulverizarea cu o suspensie de hidrocortizon, vitamina A hidrosolubilă și un antibiotic (penicilina G) grăbește vindecarea leziunilor bucale. Cînd apar semne de micoză, se badijonează mucoasa bucală cu glicerină în care s-a introdus stamicină. Dacă bolnavul prezintă stomatoragii, hematemeză sau melenă, aplicăm medicația hemostatică obișnuită : venostat, intramuscular, 2—3 fiole/zi sau adrenostazin, intravenos, în perfuzie lentă, 2—3 fiole/zi.

*Tratamentul sechelelor.* Majoritatea specialiștilor recomandă instituirea precoce a tratamentului sechelelor, respectiv a stenozelor esofagiene și gastrice. Bolnavii la care disfagia se reinstalează către a treia săptămînă de evoluție și la care examenul radiologic confirmă diagnosticul de stenoză esofagiană, trebuie transferați sau dirijați către serviciile de specialitate, pentru dilatații esofagiene sau esofagoplastie. Bolnavii care după trei săptămîni de spitalizare nu prezintă semne clinice și radiologice de stenoză esofagiană, trebuie dispensarizați, deoarece stricturа se poate constitui lent, în interval de maximum șase luni. Una din bolnavele noastre, cu esofagită acută după ingestia de hidroxid de sodiu, care s-a externat fără nici un semn de strictură esofagiană, a revenit pentru reinternare după patru luni, prezentînd disfagie extremă și pierdere ponderală impresionantă. Examenul radiologic a pus în evidență o strictură esofagiană filiformă, care a necesitat esofagoplastie. Stenozele pilorice se constituie relativ rapid și se pot rezolva prin rezecție gastrică, cu gastroenteroanastomoză sau alte tehnici chirurgicale.

**Tratamentul formelor severe.** Formele severe sau foarte grave se caracterizează, din punct de vedere anatomic, prin leziuni profunde iar din punct de vedere clinic, prin stare de șoc, condiționată fie de perforația de organ, fie de hemoragii digestive majore, cataclismice, fie de mediastinite acute. De regulă, bolnavii cu forme foarte grave evoluează către exitus, deoarece : perforația gastrică nu are indicație chirurgicală, hemoragia digestivă majoră nu poate fi stăpînită medical și nu are indicație chirurgicală, iar starea de șoc este deseori ireversibilă.

## Hepatita acută toxică

Interesarea parenchimului hepatic în procesele lezionale din cursul intoxicațiilor acute exogene poate fi exprimată prin termenii : hepatotoxicitate, hepatită toxică, hepatită medicamentoasă și hepatopatie toxică. Termenii nu sînt sinonimi, dar au unele elemente de conținut comun. Hepatotoxicitatea este un termen generic, care cuprinde toate leziunile hepatice, indiferent de gradul, mecanismul și modalitatea lor de ex-

Scanned with OKEN Scanner

teriorizare clinică. Multe substanţe toxice exogene, printre care şi medicamentele, sînt capabile să lezeze ficatul, dar în mod paradoxal, puţine sînt adevărate toxice hepatice. Termenul de hepatită acută toxică se referă la acele leziuni ale ficatului care, după Klatskin (1966), întrunesc următoarele caracteristici : au un aspect histologic distinct pentru fiecare substanţă toxică hepatică ; prezintă variaţii în severitatea leziunilor histopatologice, tulburărilor clinice şi biologice, în raport cu doza de toxic absorbită ; pot fi puse în evidenţă la toţi indivizii supuşi aceleiaşi agresiuni chimice ; sînt reproductibile la animalele de experienţă ; devin simptomatice după o perioadă de latenţă, de obicei scurtă, care urmează după absorbţia toxicului. De regulă, hepatitele acute toxice sînt provocate de substanţe toxice sistemice, care afectează nu numai ţesutul hepatic, ci şi alte ţesuturi. Termenul de hepatită acută medicamentoasă se referă, după Klatskin (1966), la leziunile hepatice care survin în cursul tratamentelor medicamentoase şi care se caracterizează prin : aspect histologic mult mai variabil şi mult mai puţin distinct, decît în hepatitele toxice ; nici apariţia leziunilor, nici severitatea lor nu poate fi corelată cu doza de medicament absorbită ; apar numai la o mică parte din indivizii supuşi tratamentului, şi anume la cei care prezintă sensibilitate la medicamentul în cauză ; apariţia leziunilor, a tulburărilor clinice şi biologice nu comportă un interval de timp constant faţă de instituirea terapiei medicamentoase, perioada de latenţă fiind scurtă la unii indivizi şi lungă la alţii ; de cele mai multe ori, leziunile hepatice apar în contextul unor manifestări de hipersensibilitate extrahepatică, care constau, în esenţă, în febră, erupţii cutanate, artralgii şi eozinofilie. Termenul de hepatopatie toxică exprimă, după Luzhnikov şi colab. (1977), modificările inflamatorii nesemnificative din cursul unor intoxicaţii acute, care se manifestă clinic printr-un sindrom de perturbare a funcţiilor hepatice. După aceşti autori, determinarea frecvenţei şi a intensităţii modificărilor hepatice din cursul intoxicaţiilor acute întîmpină dificultăţi atît în cazurile uşoare, cît şi în fazele de debut ale intoxicaţiilor grave, deoarece la ora actuală nu dispunem de criterii exacte pentru stabilirea gradului de severitate a hepatopatiei toxice din intoxicaţiile acute.

**Etiopatogenia.** Spectrul substanţelor toxice exogene capabile să producă leziuni ale parenchimului hepatic este foarte larg. În tabelul 9—3, sînt cuprinse toxicele care pro-

*Tabelul 9—3*

**Substanţe toxice care pot produce leziuni hepatice**

| | |
|---|---|
| 1 Acetona | 18 Cloratul de sodiu |
| 2 Acidul acetilsalicilic | 19 Cloronaftalena |
| 3 Acidul etacrinic | 20 Cuprul |
| 4 Acidul tanic | 21 Dieldrin |
| 5 Acizii corozivi | 22 Dinitrobenzenii |
| 6 Aldrin | 23 Fenilbutazona |
| 7 Aminofenazona | 24 Fierul |
| 8 Amoniacul | 25 Fosforul |
| 9 Antivitaminele K | 26 Hidrogenul arseniat |
| 10 Aurul | 27 Hidroxidul de amoniu |
| 11 Bismutul | 28 Indometacina |
| 12 Cadmiul | 29 Nichel-carbonilul |
| 13 Cantaridina | 30 Permanganatul de potasiu |
| 14 Cetonele | 31 Sulfonamidele |
| 15 Chinina | 32 Tetraclorura de carbon |
| 16 Ciupercile cu perioadă lungă de incubaţie | 33 Tricloretilena |
| 17 Cloratul de potasiu | 34 Trinitrotoluenul |

duc leziuni hepatocelulare prin mecanisme directe sau indirecte.

*Hepatotoxicitatea.* Concepţiile despre mecanismele hepatotoxicităţii au suferit schimbări esenţiale în ultimele două decenii. Leziunile hepatice provocate de un mare număr de substanţe medicamentoase, considerate în trecut ca efecte ale hipersensibilizării la aceste substanţe, sînt astăzi explicate pe baze noi. După Mitchell şi Jollows (1975), unele molecule, în cursul biotransformării lor la nivelul celulelor hepatice, duc la formarea unor metaboliţi „puternic reactivi", care, din cauza instabilităţii lor chimice, se unesc aproape instantaneu, covalent şi ireversibil, cu diverse molecule intrahepatocitare. Aceşti metaboliţi exercită un efect toxic asupra celulelor hepatice, chiar atunci cînd se formează în cantităţi foarte mici. Legarea de glutation a acestor metaboliţi determină inactivarea şi privarea celulei hepatice de una din principalele substanţe hepatoprotectoare. Cînd legăturile se realizează cu macromoleculele membranelor subcelulare şi, în particular, cînd rezervele de glutation ale celulei hepatice sînt complet epuizate, principalele funcţii hepatocitare, microzomale şi/sau mitocondriale (mai ales) sînt complet compromise. În afara substanţelor toxice exogene nemedicamentoase, o serie de medicamente îşi exercită acţiunea hepatotoxică prin formarea de metaboliţi reactivi. Dintre acestea, cele mai bine studiate au fost izoniazida, acetanilida, acetaminofenul, alfametildopa, halotanul, iproniazida, estrogenii de sinteză, fenacetina, tioacetamida şi altele.

*Hepatita acută toxică.* Nu se poate vorbi de o hepatită toxică, ci de hepatite toxice, deoarece toxicele hepatice se deosebesc net în ceea ce priveşte structura chimică şi marea varietate de leziuni hepatice pe care le produc. Substanţele hepatotoxice care acţionează în mod direct asupra hepatocitului (hepatotoxice directe) sînt urmate, la scurt interval de timp de la ingestia sau inhalarea lor, atît de leziuni hepatocelulare, cît şi de leziuni ale altor organe, ca tractul gastrointestinal, pancreasul, creierul, rinichii, miocardul şi pielea. Hepatotoxicele directe acţionează asupra tuturor structurilor celulare : membrana plasmatică, reticulul endoplasmatic, mitocondriile, lizozomii şi nucleul. Ele provoacă necroză cu caracter zonal, însoţită de regulă de steatoză. Reprezentanţii tipici ai hepatotoxicelor directe sînt : tetraclorura de carbon şi alte hidrocarburi clorurate (tricloretilena, tetracloretilena, naftenii clorinaţi), fosforul anorganic şi, probabil, unele metale grele. Substanţele hepatotoxice care acţionează în mod indirect asupra parenchimului hepatic (hepatotoxice indirecte), sînt urmate, după un interval mai lung de la pătrunderea lor în organism (comparativ cu hepatotoxicele directe), de leziuni hepatice citotoxice sau de colestază, prin devierea, inhibiţia competitivă sau blocarea unor reacţii metabolice esenţiale pentru funcţia ficatului. Hepatotoxicele indirecte care produc leziuni citotoxice interferează cu reacţiile metabolice vitale pentru celula hepatică, provocînd steatoză (etionina, puromicina, tetraciclina, metotrexatul), necroză (brombenzenul, uretanul, 6-mercaptopurina) sau steatoză şi necroză (acidul tanic, toxinele din *Amanita phalloides*). Hepatotoxicele indirecte colestatice produc icter sau deficit funcţional hepatic, prin interferarea selectivă a unor mecanisme de excreţie a sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanţelor din hepatocit în canaliculul biliar şi din capilarele sinusoide în hepatocit. În grupul hepatocitelor indirecte colestatice intră metiltestosteronul şi alţi anabolizanţi alchilaţi la C-17, acidul falvaspidic (polipeptid cu proprietăţi antifungice), substanţele de contrast pentru explorarea veziculei biliare şi probabil rifampicina şi novobiocina. De regulă, leziunile hepatice acute au distribuţie zonală, sînt răspîndite uniform în lobulii hepatici şi prezintă toate stadiile de degenerare parenchimatoasă, de la simpla intumescenţă la necroza acută, cu relativ puţină reacţie inflamatorie. Deseori, leziunile sînt dominate de infiltraţia grasă. În unele intoxicaţii, distribuţia intralobulară a leziunilor este caracteristică. Astfel, în intoxicaţia cu tetraclorură de carbon şi cloroform, leziunile sînt localizate în zonele centrolobulare, iar în intoxicaţia cu fosfor, acestea sînt dispuse în zonele periportale. Toxinele din *Amanita phalloides,* unii nafteni clorinaţi şi difenilcompuşi, produc leziuni care se extind în afara limitelor fiecărui lobul, dînd naştere unor zone întinse de necroză masivă. Leziunile de tip zonal se vindecă de regulă complet, fără să lase sechele. Cînd necroza hepatică este întinsă, masivă, regenerarea nu se mai poate face cu respectarea structurilor lobulilor hepatici, realizîndu-se scleroza postnecrotică cu hiperplazie nodulară, descrisă ca ciroză toxică, iar în alte cazuri, ca hepatită necrotică subacută vindecată prin ţesut conjunctiv reparator.

*Hepatita medicamentoasă.* Termenul de hepatită medicamentoasă care, potrivit concepţiilor mai vechi (Klatskin, 1966), punea la baza leziunilor hepatice mecanismul imunoalergic, nu mai poate fi astăzi acceptat. Termenul este încă folosit, deoarece delimitează cadrul etiologic şi natura medicamentoasă a hepatotoxicităţii. Dintre nenumăratele medicamente capabile să inducă leziuni hepatice, aducem în discuţie doar cîteva, de care se ocupă mai mult literatura de specialitate din ultimele două decenii. Acetaminofenul (Paracetamolul), ingerat în doze terapeutice, nu produce leziuni hepatice (Ambre şi Alexander, 1977), dar ingerat în doze mai mari de 15 g/24 de ore, determină necroză hepatică (Koch-Weser, 1976 ; Ambre şi Alexander, 1977). Ingerat în doze mari, în scop de suicid, acetaminofenul produce necroză hepatică cu insuficienţă hepatică acută (Davidson şi Eastham, 1966 ; Proudfoot şi Wright, 1970 ; Boyer şi Rouff, 1971 ; Prescott şi colab., 1971 ; Clark şi colab., 1973 ; Rumack şi Matthew, 1975 ; McJunkin şi colab., 1976). Mecanismul toxicităţii acetaminofenului este în parte lămurit. Toxicul este biotransformat în celula hepatică prin mai multe căi. Cea mai mare parte este conjugată cu acidul glucuronic sau cu acidul sulfuric şi excretată prin urină. O mică parte este transformată, prin intervenţia citocromului p-450, în metaboliţi cu structură nelămurită, dar toxici, care sînt conjugaţi cu glutationul. Cînd cantitatea de acetaminofen este mare, depozitele de glutation sînt epuizate, iar metobilţii toxici neconjugaţi rămîn liberi şi se combină covalent şi ireversibil cu proteina nucleofilică a membranelor hepatocitului, provocînd distrugerea acestuia (Mitchell şi Potter, 1975). Acetaminofenul determină leziuni hepatice şi prin ingestia cronică de doze mari, de 5—8 g/zi, timp de cîteva săptămîni (Barker şi colab., 1977). Hepatotoxicitatea aspirinei a început să fie mult

Scanned with OKEN Scanner

discutată în literatura medicală. Manso și colab. (1956) au constatat creșteri ale transaminazelor serice la 50% din copiii cu febră reumatică, supuși tratamentului cu aspirină. Russell și colab. (1971) constată modificări asemănătoare, pe care le corelează cu creșterea concentrației salicilaților din sînge. Wolfe și colab. (1974) prezintă cazul unei femei în vîrstă de 20 de ani, tratată cu aspirină pentru lupus eritematos, la care testele funcționale hepatice, examenul histopatologic al puncției-biopsii hepatice și manifestările clinice au atestat hepatotoxicitatea salicilaților. Numărul observațiilor publicate cu privire la hepatotoxicitatea aspirinei este în creștere (Athreya și colab., 1973 ; Zucker și colab., 1975 ; Sbarbaro și Bennett, 1977 ; Hinkel și colab., 1977). Mecanismul hepatotoxicității aspirinei rămîne încă necunoscut. Faptul că într-un mare număr de cazuri, semnele de hepatotoxicitate sînt însoțite de semne de hipersensibilizare, sugerează mecanismul imunoalergic. De asemenea, nu se cunoaște natura exactă a modificărilor histopatologice puse în evidență prin puncție-biopsie hepatică (degenerescență balonizantă a hepatocitelor, formarea de corpi acidofili și apariția, în citoplasma hepatocitelor, a unor globule microacidofile, infiltrat inflamator periportal). Hepatotoxicitatea izoniazidei este rară (1—4% din subiecții tratați), dar în cazurile severe, ea poate provoca moartea (Maddrey și Boitnott, 1973 ; Black și colab., 1975 ; Vanderhoof și Ament, 1976 ; Berthelot, 1978). Observații mai vechi (Scharer și Smith, 1969) au arătat că transaminazele serice cresc la 10% din bolnavii supuși tratamentului cu izoniazidă. Garibaldi și colab. (1972), într-un studiu pe 2 321 de persoane cărora li s-a administrat izoniazidă pentru chimioprofilaxia tuberculozei, au constatat că 19 au prezentat leziuni hepatocelulare acute, după un tratament care a durat nouă luni. Din lotul de bolnavi observați, 2 au evoluat fatal. După autorii anglosaxoni, hepatita acută toxică apare la 1% din populația supusă tratamentului cu izoniazidă, incidența ei fiind mai mare la alcoolicii care au depășit vîrsta de 30 de ani. Hepatotoxicitatea izoniazidei se manifestă, de regulă, cel mai frecvent după 4—8 săptămîni de la începerea tratamentului. Modificările histopatologice variază de la o discretă inflamație hepatocelulară acută pînă la necroza hepatică masivă, urmată de apariția țesutului conjunctiv, care înlocuiește țesutul hepatic (Maddrey și Boitnott, 1973). Patogeneza hepatitei acute toxice prin izoniazidă rămîne obscură. Vechea concepție, potrivit căreia hepatotoxicitatea s-ar datora unei hipersensibilizări, nu mai poate fi acceptată astăzi, dacă se iau în considerație rezultatele studiilor experimentale (Dove și colab., 1972). Incidența hepatitei acute toxice prin etionamidă, după Conn și colab. (1964), este de 5%, dar alți autori raportează proporții de pînă la 20%. Hollinarke (1968) comunică un caz (o fetiță de 16 ani) la care au apărut fenomene de insuficiență hepatică acută ce au evoluat cu sfîrșit letal. Examenul histopatologic a pus în evidență o necroză hepatică centrolobulară, cu colabarea rețelei de reticulină în zonele de necroză. Țesutul periferic a prezentat fenomene de colestază și infiltrat inflamator cu celule mononucleare, eozinofile și neutrofile. Unii autori consideră că pînă la ora actuală nu ar exista nici un criteriu biochimc sau histologic care să poată diferența hepatita

Scanned with OKEN Scanner

acută toxică medicamentoasă de hepatita acută virală (Cook şi Sherlock, 1965). Deşi nu are toxicitate proprie, rifampicina poate fi incriminată, alături de alte tuberculostatice (şi în special de izoniazidă) şi de factorii de teren, în determinismul leziunilor citotoxice hepatice, colestatice şi a icterelor mixte (Guillermand, 1970 ; Piéron şi colab., 1971 ; Graisely şi colab., 1971 ; Chevrel, 1971 ; Austerhoff şi colab., 1974). Rifampicina agravează leziunile hepatice produse de izoniazidă şi alţi factori, aşa cum s-a demonstrat prin observaţii clinice şi studii experimentale (Graisely şi colab., 1971). Se pare că asociaţia izoniazidă+rifampicină constituie un exemplu de cuplu hepatotoxic de medicamente (Berthelot, 1978). Se consideră că rifampicina favorizează fenomenul de inducţie enzimatică, intensificînd acţiunea toxică a izoniazidei (Miguet şi colab., 1977). După absorbţia orală, rifampicina se acumulează în cantităţi mari în ficat, de unde se elimină predominant pe cale biliară (concentraţia în bilă este de 10—20 de ori mai mare decît în sînge). Rifampicina se elimină prin bilă sub două forme : 50% netransformată, supusă ciclului enterohepatic, şi 50% se elimină sub formă de dezacetilrifampicină, produs de biotransformare ce ia naştere în reticulul endoplasmatic. Şi forma acetilată urmează ciclul enterohepatic, dar nu trece în sînge, ci se elimină prin fecale. Proporţia de dezacetilare atinge 100% după 6—8 ore de la priza orală. O cantitate mică de rifampicină se elimină prin urină. Criteriul cel mai bun pentru aprecierea hepatotoxicităţii rifampicinei este examenul histopatologic al fragmentelor obţinute prin biopuncturi hepatice (Austerhoff şi colab., 1974).

Accidentele hepatice din cursul tratamentelor cu săruri de aur sînt relativ rare. Huriez şi Martin (1958) au efectuat 16 biopuncţii hepatice la bolnavi trataţi cu săruri de aur şi au constatat, la jumătate din cazuri, leziuni hepatice minime, interesînd în special hepatocitele (steatoză şi anizocarioză), ca şi celulele Kupffer, care erau hiperplaziate. După supradozajul masiv de săruri de aur se produce colestază prelungită. Studiul ultrastructural al parenchimului hepatic, în asemenea cazuri, arată prezenţa de depozite de aur, diseminate în toate elementele celulare, absenţa de leziuni grave ale organitelor celulelor hepatice şi existenţa de anomalii vilozitare ale canaliculelor biliare, descrise şi în alte hepatite medicamentoase (Ghisolfi şi colab., 1972). Colestaza poate fi explicată fie printr-o tulburare a formării bilei în celulele hepatice, fie printr-o tulburare a permeabilităţii căilor biliare intrahepatice (Berthelot şi colab., 1965). Este binecunoscut icterul clorpromazinic, asupra căruia nu voi insista. Frecvenţa icterului în cersul tratamentului cu tioridazină este rară (Weiden şi colab., 1973). Leziunile hepatice sînt rezultatul hipersensibilizării la substanţă, deoarece ele se însoţesc de febră, erupţie cutanată eritematoasă şi eozinofilie. Fenotiazinele pot avea însă şi un efect toxic direct asupra hepatocitului (Zimmerman şi Kendler, 1970). Tot prin mecanism de hipersensibilizare se explică şi rarele cazuri de necroză hepatică fatală, care apar după administrarea de imipramină şi desipramină (Powell şi colab., 1968), ca şi cele cîteva cazuri de hepatită acută datorită chinidinei, comunicate în literatura medicală (Deisseroth şi colab., 1972 ; Murphy şi Rymer, 1973 ; Herman şi

Scanned with OKEN Scanner

Bassan, 1975). Leziunile hepatice produse de fenilbutazonă și ketofenilbutazonă nu depind strict de doză. Aceste leziuni sînt variate ca tip : hepatoză colestazică cu hepatită reactivă ; hepatoză necolestatică cu hepatită reactivă ; hepatoză colestatică cu inflamație apreciabilă ; hepatoză necolestatică fără inflamație (Porst și colab., 1978). Dealtfel, majoritatea medicamentelor reumatismale au un oarecare grad de hepatotoxicitate, mai ales dacă se aplică la bolnavii cu ficatul anterior lezat (Nestor și colab., 1978).

**Diagnosticul clinic și de laborator.** Consecințele clinice și biologice ale hepatotoxicității se manifestă printr-o gamă variată de sindroame. De multe ori, în intoxicațiile acute cu substanțe hepatotoxice, diagnosticul de hepatopatie toxică, hepatită toxică sau hepatită medicamentoasă, întîmpină dificultăți. Sîntem de părere că folosind acești termeni, putem pe de o parte aprecia mai exact suferința hepatică din cursul unor intoxicații acute, iar pe de altă parte putem încadra mai bine varietatea mare a formelor clinico-biologice sub care se manifestă leziunile hepatice toxice.

*Hepatopatiile toxice.* După cum am mai spus, termenul de hepatopatie toxică aparține autorilor sovietici (Luzhnikov și colab., 1977), care delimitează trei forme clinico-biologice, și anume : ușoară, cu gravitate medie și gravă. În forma ușoară, semnele clinice de afectare a ficatului sînt absente, diagnosticul de hepatopatie rezultînd din perturbarea testelor funcționale hepatice și a altor explorări paraclinice. În general, în această formă, alterarea testelor funcționale hepatice și în special, a enzimelor plasmatice, se instalează la 24—72 de ore de la ingestia substanței toxice și durează aproximativ 7—10 zile (Luzhnikov și colab., 1977). În forma cu gravitate medie, semnele clinice de afectare a ficatului sînt întotdeauna prezente : ficatul este mărit de volum și dureros la palpare, iar icterul este de intensitate diferită. Perturbările biologice sînt mai intense decît în cazul formelor ușoare. În unele cazuri, bolnavul acuză dureri în hipocondrul drept, cu sau fără caracter de colică hepatică. Modificările biologice apar după 24 de ore, ating maximum de intensitate după 2—3 zile și se normalizează după 80 de zile. Forma cu gravitate medie corespunde hepatitei acute toxice al cărui prototip este necroza hepatică toxică provocată de tetraclorura de carbon. În această formă se constată o gamă mult mai largă de perturbări biologice : creșterea enzimelor serice și în special a celor provenite din mitocondrii, diminuarea pseudocolinesterazei microzomale, scăderea beta-lipoproteinelor, colesterolului și fosfolipidelor, hipoproteinemie cu hipoalbuminemie și hiperbeta- și gama-globulinemie, hipoprotrombinemie (Luzhnikov și colab., 1977). În linii generale, tabloul clinic al hepatitei acute toxice este asemănător cu cel al hepatitei epidemice, cu deosebirea că în hepatita acută toxică lipsește febra preicterică. În formele grave, provocate de regulă de intoxicația acută gravă cu tetraclorură de carbon sau *Amanita phalloides* și alte cîteva toxice, bolnavul poate prezenta dureri abdominale intense, vărsături „în zaț de cafea", scăderea rapidă a dimensiunilor ficatului prin necroză hepatică masivă, ascită, edeme, fenomene hemoragice, somnolență și comă hepatică de diferite profunzimi, reversibilă sau ireversi-

Scanned with OKEN Scanner

bilă. Trebuie reţinut că nu toate manifestările clinice de hepatită acută toxică gravă constituie consecinţa leziunilor hepatice, multe fiind legate de efectele farmacologice şi toxice extrahepatice ale substanţei în cauză, ca de exemplu efectele asupra sistemului nervos ale dicloretanului, cloroformului, etilenglicolului şi ale altor hepatotoxice. În general, insuficienţa hepatică acută evoluează către comă hepatică după 6—12 zile de la agresiunea chimică. În stadiul de comă hepatică, probele biologice sînt profund alterate, ca mărturie a procesului de necroză hepatică masivă. Modificările apar după aproximativ 24 de ore de la instalarea insuficienţei hepatice, ating maximum de intensitate după 3—4 zile, după care, în cazurile de vindecare, dispar după 16—20 de zile.

*Hepatitele medicamentoase.* Ca şi mecanismul lor de producere, hepatitele medicamentoase sînt deosebit de polimorfe şi sub raportul manifestărilor clinice şi biologice. În practică, întîlnim forme uşoare, aclinice, puse în evidenţă numai prin perturbări biologice, forme cu gravitate medie. pînă la forme severe, cu evoluţie fatală. Spectrul larg al formelor clinice şi multitudinea de medicamente capabile să inducă hepatita toxică ne obligă să prezentăm numai cîteva exemple. În intoxicaţia cu acetaminofen, simptomele şi semnele necrozei hepatice acute, care apar la cîteva zile de la ingestia toxicului, reflectă leziunile care se produc în primele ore (Mitchell şi colab., 1974). Dozele masive produc sindromul insuficienţei hepatice acute fatale. În intoxicaţia cu aspirină sau în tratamentele cu aspirină aplicate bolnavilor reumatici, reacţia hepatotoxică se manifestă prin semne biologice de citoliză hepatică (Zucker şi colab., 1975), scăderea timpului de protrombină (Athreya şi colab., 1973), la care se adaugă modificări histopatologice evidenţiate pe fragmentele obţinute prin puncţie-biopsie hepatică (Wolffe şi colab., 1974). În majoritatea cazurilor de hepatotoxicitate la izoniazidă, alterarea parenchimului hepatic se exteriorizează de cele mai multe ori prin creşterea transaminazelor serice şi perturbarea altor teste funcţionale hepatice. În unele cazuri (Rudoy şi colab., 1973), tratamentul cu izoniazidă a provocat hepatomegalie, alterarea testelor funcţionale hepatice şi modificări histopatologice hepatice, în contextul unui tablou clinic caracterizat prin febră, erupţie morbidiformă, eozinofilie periferică. Acest tip de hepatită medicamentoasă poate fi considerat ca o manifestare a unei hipersensibilizări de tip întîrziat. Hepatita toxică prin izoniazidă este o complicaţie foarte rară la copii. Ea poate evolua anicteric şi fără alte manifestări clinice, dar probele biologice, ca transaminazele, testul turbidităţii cu Tymol şi testul cu bromsulfonftaleină sînt alterate (Merlin şi colab., 1974). În 5% din cazurile supuse tratamentului cu rifampicină, se constată o discretă creştere a transaminazelor, uneori a fosfatazelor, şi o creştere infraclinică a bilirubinei. Aceste tulburări biologice dispar odată cu întreruperea tratamentului sau chiar dacă tratamentul continuă. Într-un număr restrîns de cazuri apare icterul cu caracter benign (Guillermand, 1970), fie în primele trei săptămîni de tratament, fie ulterior. Este un icter discret, cu urine hipercrome, cu scaunul mai mult sau mai puţin colorat, de apariţie progresivă, uneori precedat de urticarie. Splina şi ficatul sînt în limite normale. Se constată : hiperbi-

Scanned with OKEN Scanner

bilă. Trebuie reţinut că nu toate manifestările clinice de hepatită acută toxică gravă constituie consecinţa leziunilor hepatice, multe fiind legate de efectele farmacologice şi toxice extrahepatice ale substanţei în cauză, ca de exemplu efectele asupra sistemului nervos ale dicloretanului, cloroformului, etilenglicolului şi ale altor hepatotoxice. În general, insuficienţa hepatică acută evoluează către comă hepatică după 6—12 zile de la agresiunea chimică. În stadiul de comă hepatică, probele biologice sînt profund alterate, ca mărturie a procesului de necroză hepatică masivă. Modificările apar după aproximativ 24 de ore de la instalarea insuficienţei hepatice, ating maximum de intensitate după 3—4 zile, după care, în cazurile de vindecare, dispar după 16—20 de zile.

*Hepatitele medicamentoase.* Ca şi mecanismul lor de producere, hepatitele medicamentoase sînt deosebit de polimorfe şi sub raportul manifestărilor clinice şi biologice. În practică, întîlnim forme uşoare, aclinice, puse în evidenţă numai prin perturbări biologice, forme cu gravitate medie, pînă la forme severe, cu evoluţie fatală. Spectrul larg al formelor clinice şi multitudinea de medicamente capabile să inducă hepatita toxică ne obligă să prezentăm numai cîteva exemple. În intoxicaţia cu acetaminofen, simptomele şi semnele necrozei hepatice acute, care apar la cîteva zile de la ingestia toxicului, reflectă leziunile care se produc în primele ore (Mitchell şi colab., 1974). Dozele masive produc sindromul insuficienţei hepatice acute fatale. În intoxicaţia cu aspirină sau în tratamentele cu aspirină aplicate bolnavilor reumatici, reacţia hepatotoxică se manifestă prin semne biologice de citoliză hepatică (Zucker şi colab., 1975), scăderea timpului de protrombină (Athreya şi colab., 1973), la care se adaugă modificări histopatologice evidenţiate pe fragmentele obţinute prin puncţie-biopsie hepatică (Wolffe şi colab., 1974). În majoritatea cazurilor de hepatotoxicitate la izoniazidă, alterarea parenchimului hepatic se exteriorizează de cele mai multe ori prin creşterea transaminazelor serice şi perturbarea altor teste funcţionale hepatice. În unele cazuri (Rudoy şi colab., 1973), tratamentul cu izoniazidă a provocat hepatomegalie, alterarea testelor funcţionale hepatice şi modificări histopatologice hepatice, în contextul unui tablou clinic caracterizat prin febră, erupţie morbidiformă, eozinofilie periferică. Acest tip de hepatită medicamentoasă poate fi considerat ca o manifestare a unei hipersensibilizări de tip întîrziat. Hepatita toxică prin izoniazidă este o complicaţie foarte rară la copii. Ea poate evolua anicteric şi fără alte manifestări clinice, dar probele biologice, ca transaminazele, testul turbidităţii cu Tymol şi testul cu bromsulfonftaleină sînt alterate (Merlin şi colab., 1974). În 5% din cazurile supuse tratamentului cu rifampicină, se constată o discretă creştere a transaminazelor, uneori a fosfatazelor, şi o creştere infraclinică a bilirubinei. Aceste tulburări biologice dispar odată cu întreruperea tratamentului sau chiar dacă tratamentul continuă. Într-un număr restrîns de cazuri apare icterul cu caracter benign (Guillermand, 1970), fie în primele trei săptămîni de tratament, fie ulterior. Este un icter discret, cu urine hipercrome, cu scaunul mai mult sau mai puţin colorat, de apariţie progresivă, uneori precedat de urticarie. Splina şi ficatul sînt în limite normale. Se constată : hiperbi-

Scanned with OKEN Scanner

lirubinemie mixtă, cu predominanța celei conjugate, discretă creștere a transaminazelor, reacția turbidității cu Tymol — pozitivă și fosfatazele alcaline crescute (Chevrel, 1971). În unele cazuri icterul este grav ; deși el debutează banal, poate evolua către moarte prin mare insuficiență hepatică (Morère și colab., 1971). Reamintim însă că rifampicina în monoterapie se complică excepțional cu icter, cazurile de hepatită acută medicamentoasă apărînd ca urmare a asocierii rifampicinei cu izoniazida, la care se adaugă și alți factori favorizanți, ca etilismul și hipersensibilizarea (Blanchon și colab., 1973). Necroza hepatică acută din cursul tratamentului cu etionamidă trebuie suspectată, din punct de vedere clinic, cînd bolnavii cărora li se administrează etionamidă se plîng de greață și vărsături, chiar înaintea apariției icterului franc (Hollinrake, 1968). Toxicitatea hepatică a tioridazinei se manifestă prin icter și alterarea testelor funcționale hepatice sau ambele. Tulburările pot dispărea în cîteva zile de la întreruperea tratamentului sau, în cazuri excepționale, ele se agravează paralel cu instalarea hepatitei acute severe, care poate evolua cu encefalopatie hepatică ireversibilă. Încheiem seria exemplelor de hepatită medicamentoasă cu hepatita acută toxică provocată de sulfasalazină ale cărei simptome și semne apar în cadrul unor manifestări alergice sistemice. Reacțiile de hipersensibilizare la această sulfamidă interesează nu numai țesutul hepatic, ci și alte țesuturi și organe, printre care pielea, rinichii, miocardul, măduva osoasă și vasele sanguine (Anastasios și colab., 1978).

**Tratamentul formelor ușoare și medii.** Măsurile terapeutice care se instituie pentru tratamentul formelor ușoare și medii constă în îndepărtarea toxicului absorbit, întreruperea administrării medicamentului hepatotoxic, administrarea de antidot, repausul la pat, regimul dietetic echilibrat și corticoterapia.

*Îndepărtarea toxicului absorbit.* Această măsură terapeutică este valabilă numai în situația în care bolnavul primește asistență medicală în timp util. Pentru prevenirea absorbției toxicului și constituirea leziunilor hepatice, îndepărtarea acestuia din tubul digestiv, prin spălătură gastrică, în primele 6—8 ore de la ingestie, are indicație majoră. Îndepărtarea toxicului deja absorbit (pe cale digestivă sau inhalatorie) recurgînd la diureză forțată, trebuie aplicată la toți bolnavii, pentru a reduce potențialul de agresiune chimică a metaboliților activi ai toxicului asupra celulelor hepatice și a altor țesuturi.

*Întreruperea administrării medicamentului hepatotoxic.* Evoluția formelor ușoare și medii de hepatită acută medicamentoasă poate fi oprită prin întreruperea administrării medicamentului în cauză, atît în cazurile în care acesta acționează direct asupra celulelor hepatice, cît și în cele în care lezarea parenchimului hepatic se produce prin mecanisme imunoalergice.

*Administrarea de antidot.* Cînd hepatotoxicul are antidot chimic, administrarea acestuia poate fi utilă numai dacă se face în primele 4—6 ore de la ingestia sau inhalarea toxicului. Este cazul hepatitelor acute toxice provocate de sărurile de arsenic sau de aur, care pot beneficia de tratamentul cu dimercaptopropanol (p. 182). În necroza hepatică acută determinată de ingestia de cantități

Scanned with OKEN Scanner

mari de acetaminofen (Paracetamol), s-a încercat tratamentul antidotic cu cisteamină, injectată intravenos (Prescott şi colab., 1974), dar care dă reacţii secundare supărătoare, şi cu acetilcisteină administrată per os, timp de cel puţin trei zile (Lyons şi colab., 1977).

*Repausul la pat.* Protejarea ficatului prin repaus la pat este o măsură terapeutică de bază, chiar în cazurile aparent uşoare, dar care pot evolua către forme grave. Reluarea activităţii şi a eforturilor fizice trebuie evitată, atîta timp cît probele biologice prezintă diferite grade de alterare. Ne orientăm în special după activitatea transaminazică a serului, retenţia de BSP, probele de disproteinemie şi bilirubinemie.

*Regimul dietetic.* Pentru alcătuirea regimului dietetic trebuie să ţinem seama în primul rînd de toleranţa individuală la alimentaţia per orală. În primele zile de evoluţie, dacă bolnavul nu prezintă inapetenţă şi tolerează alimentele, raţia calorică va fi asigurată prin administrarea de ceaiuri îndulcite cu zahăr, brînză proaspătă de vaci sau urdă dulce, sucuri de fructe, citronadă şi perfuzii cu soluţie glucozată izotonică 5%, 1 500 ml/24 de ore, în care se includ 1—2 g de acid ascorbic (2—4 fiole vitamina $C_{500}$). În timpul perfuzării soluţiei glucozate, administrăm subcutanat, intermitent, insulină, cîte o unitate la 5 g de glucoză perfuzate (insulina se administrează subcutanat, cîte 10 unităţi la intervale de 20—30 min.). Se administrează parenteral vitamine din grupul B : 100 mg vitamina $B_1$ + 250 mg vitamina $B_6$ + 10 mg vitamina $B_2$ + 1 000 gamma vitamina $B_{12}$, intramuscular, pe zi. Dacă bolnavul nu tolerează alimentele per oral, raţia de glucoză trebuie crescută pînă la 300—400 g/zi, folosind soluţii glucozate 10% şi 20% şi cantităţi de insulină corespunzătoare. După revenirea poftei de mîncare, bolnavul trebuie să primească o raţie calorică hiperprotidică, hiperglucidică şi hipolipidică. Deşi grăsimile sînt greu tolerate în hepatita acută toxică, ele nu trebuie excluse complet din regimul alimentar. Dacă bolnavul are tendinţa să evolueze către forma gravă, se renunţă la regimul hiperprotidic, pentru a se evita hiperamoniemia şi precipitarea comei hepatice.

*Corticoterapia.* Se pare că valoarea terapeutică a corticoizilor şi ACTH-ului ar fi neglijabilă, cu excepţia hepatitelor acute medicamentoase prin hipersensibilizare, în care eficacitatea corticoterapiei este probată. Unii autori consideră chiar că hormonii steroizi ar agrava leziunile hepatotoxice. De aceea, în formele uşoare şi medii corticoterapia trebuie, pe cît posibil, evitată. Dozele sînt cele obişnuite, de 1 mg prednison/kg/zi, timp de 10—15 zile sau doze echivalente din alte preparate cortizonice.

**Tratamentul formelor severe.** Formele severe, care evoluează de regulă cu comă hepatică de diferite grade, beneficiază de măsuri terapeutice mult asemănătoare cu cele din hepatita acută virală. Bolnavii trebuie internaţi şi trataţi în secţiile de terapie intensivă, unde trebuie supuşi unor măsuri terapeutice complexe : îndepărtarea toxicului absorbit prin metode de epurare renală şi extrarenală ; controlul repetat al funcţiilor vitale, al stării ficatului (clinic şi biochimic), al stării psihice şi neurologice (clinic şi electroencefalografic) ; controlul şi corectarea glicemiei, amoniemiei, echilibrului

acidobazic și electrolitic, bilanțului hidric ; controlul și tratamentul insuficienței respiratorii, insuficienței renale, sindromului hemoragic, suprainfecțiilor bacteriene, edemului cerebral ; nutriția parenterală. Sedativele și analgezicele trebuie evitate, dată fiind capacitatea mult redusă a ficatului de a le metaboliza. La nevoie, diazepamul și scopolamina pot fi administrate în doze medii. Diureticele agravează coma hepatică, favorizînd hiperamoniemia și alcaloza metabolică, prin eliminarea de potasiu.

*Aportul hidric și electrolitic* se asigură pe cale parenterală, prin perfuzii cu soluții glucozate și electroliți, în funcție de datele ionogramei serice, ca în orice stare comatoasă toxică (p. 177 și 178). De asemenea, tulburările acidobazice eventuale se corectează după schema expusă la coma toxică.

*Aportul caloric și vitaminic.* Pentru corectarea glicemiei și pentru aportul caloric, se administrează 200—300 g de glucoză în 24 de ore, în perfuzie intravenoasă, sub formă de ser glucozat 10%. În cazurile în care nu evoluează cu hipoglicemie, se administrează concomitent insulină, cîte o unitate de insulină ordinară la 5 g de glucoză. Aportul vitaminic se face parenteral, după schema expusă la formele ușoare. Dacă starea comatoasă se prelungește, se trece la alimentația pe sondă gastroduodenală.

*Corectarea hiperamoniemiei.* Pentru îndepărtarea hiperamoniemiei din necrozele hepatice masive, sînt necesare măsuri energice de blocare a amoniogenezei intraintestinale și de inactivare a amoniacului la nivel celular și umoral. Măsurile care vizează reducerea amoniogenezei din lumenul intestinal sînt : stoparea aportului de proteine pe cale digestivă ; efectuarea a minimum două clisme înalte, zilnic ; administrarea, pe sondă gastrică, de neomicină (Negamicin, Neocilin), în doză de 4 g/zi, timp de 5—7 zile, pentru inhibarea florei de putrefacție ; colonizarea intestinului cu culturi de *Lactobacillus acidophilus.* Tot pentru reducerea amoniogenezei intestinale, unii autori recomandă lactuloza (Duphalac), în doză de 80—120 ml din soluția 5%, în 24 de ore, un zaharid sintetic neabsorbabil, care, fiind degradat pînă la acid lactic și acid acetic, scade pH-ul din colon, favorizează trecerea amoniacului din sînge în colon și apoi eliminarea acestuia prin fecale. Medicamentele folosite la ora actuală în țara noastră pentru inactivarea amoniacului din sînge, umori și țesuturi sînt : arginina, acidul glutamic și preparatul N-acetilglutamatul de sodiu. Arginina se administrează în doze de 0,5—1 g/kg/zi, respectiv 10—20 ml/kg/zi, din preparatul Arginină-Sorbitol, în perfuzie intravenoasă. Acidul glutamic se administrează în doze de 15—25 g (15—25 fiole Glutarom) în 24 de ore, în perfuzie intravenoasă, în ser glucozat 5% sau 10%. Tot în scop amoniofixator, se poate folosi preparatul românesc Aspartofort (aspartat de sodiu+vitamina $B_6$), în doză de 1 g/zi (4 fiole), administrat intravenos. La nevoie, doza zilnică de Aspartofort poate fi crescută la 3—4 g/zi (12—16 fiole). Se recomandă să se folosească atît acidul glutamic, cît și arginina, pentru ca amoniacul circulant să fie atacat pe ambele fronturi (cuplarea cu acidul glutamic și formarea de glutamină, ca și introducerea amoniacului în ciclul ureogenetic Krebs-Heinseleit).

Scanned with OKEN Scanner

*Corticoterapia.* Deşi controversată, corticoterapia trebuie aplicată în formele severe de hepatită acută toxică. Putem folosi hemisuccinatul de hidrocortizon, în doză de 200—400 mg, la intervale de 6—8 ore, sau ACTH, în doză de 40—100 mg la 12 ore. Trebuie avute însă în vedere efectele nedorite ale corticoterapiei şi îndeosebi creşterea pierderii de potasiu pe cale urinară şi riscul hemoragiilor digestive. Potasiul pierdut poate fi însă înlocuit prin administrarea de clorură de potasiu inclusă în ser glucozat izotonic, în doză maximă de 120 mEq/24 de ore (120 ml din soluţia molară de clorură de potasiu 7,45%). Riscul hemoragiilor digestive este redus prin aspiraţie gastrică şi alcalinizare pe sondă. Rezultatele corticoterapiei sînt inconstante.

*Corectarea anemiei severe.* În insuficienţa hepatică acută toxică, care evoluează cu anemie prin hemoragii digestive sau aplazie medulară, anemia severă trebuie corectată prin transfuzii de sînge proaspăt sau masă eritrocitară. Dacă bolnavul se află în stare de şoc hipovolemic, este preferabil să adăugăm plasmă sanguină proaspătă, în doză de 300 ml/24 de ore, pentru corectarea deficitului de complex protrombinic, care rezultă din scăderea biosintezei acestuia la nivelul hepatocitelor. Pentru asigurarea hemostazei, în cazurile de hemoragii, se administrează în plus Fitomenadionă, în doze de 20—30 mg/zi (2—3 fiole), ca şi concentrate de trombocite, perfuzate intravenos.

*Epurarea extrarenală.* Exsanguinotransfuzia, hemodializa, dializa peritoneală şi hemoperfuzia reprezintă principalele metode de epuraţie extrarenală, care se aplică de la caz la caz, în funcţie de natura chimică a toxicului, dializanţa acestuia şi gradul de hepatotoxicitate. Toate aceste metode se adresează atît intoxicaţiei exogene, cît şi celei endogene provocate de marea insuficienţă hepatică. Se pare că exsanguinotransfuzia este metoda cea mai eficace, capabilă să îndepărteze starea de comă în peste 50% din cazuri ; cînd însă leziunile hepatice sînt severe, proporţia cazurilor cu evoluţie favorabilă este mult mai mică.

## Gastroenterita acută toxică

Gastroenterita acută toxică este un sindrom provocat de iritaţia mucoasei gastrice şi intestinale de către diferitele substanţe toxice necorosive ingerate sau a căror acţiune corosivă este mult mai slabă decît a acizilor şi bazelor tari.

**Etiopatogenia.** În tabelul 9—4 sînt cuprinse substanţele toxice şi medicamentoase, care, ingerate, provoacă inflamaţia acută a mucoasei gastrice

*Tabelul 9—4*

**Substanţe toxice care produc gastrite şi enterite acute**

1 Acidul acetilsalicilic
2 Alcoolul etilic
3 Antiinflamatoarele (antireumatice)
4 Bromul
5 Citratul de potasiu
6 Ciupercile cu perioadă lungă de incubaţie
7 Clorura de potasiu
8 Clorura de de zinc
9 Cromul
10 Gluconatul de potasiu
11 Hipocloriţii
12 Indometacina
13 Iodura de metil
14 Mercurul
15 Naftalena
16 Nicotina
17 Nitraţii
18 Nitrobenzenul
19 Permanganatul de potasiu
20 Petrolul lampant
21 Petrosinul
22 Salicilatul de metil
23 Salicilaţii
24 Sulfonamidele
25 Taliul
26 Tartratul neutru de potasiu
27 Trinitrotoluenul

Scanned with OKEN Scanner

și intestinale. Nu sînt cuprinse în acest tabel substanțele toxice caustice care provoacă esofagogastrita acută corosivă. Salicilații produc gastrită acută, deseori hemoragică (Thibert, 1970). Prin mecanisme asemănătoare, antiinflamatoarele folosite în reumatologie produc inflamația acută a mucoasei gastrice și exulcerații, cu sau fără hemoragie digestivă (Taylor și colab., 1968 ; Rampon și colab., 1978 ; Heully și colab., 1974). Faptul că nu în toate cazurile medicația antireumatică produce lezarea mucoasei gastrice, se explică (printre altele) printr-o serie de factori locali, cu caracter protector (Borisenko, 1978). Sînt binecunoscute leziunile gastrointestinale provocate de alcoolul etilic, care au deseori caracter hemoragic atît în alcoolismul acut, cît și în cel cronic (Schmidt-Wilcke și Martin, 1975). Sărurile de potasiu sînt iritante pentru mucoasa gastrică și a intestinului subțire, provocînd leziuni de la simpla hiperemie și edem pînă la ulcerații (Mignot și colab., 1966 ; Boley și colab., 1967 ; Warr și Nash, 1967). Tostivint și colab. (1970) prezintă un caz de ulcer stenozant al intestinului subțire, după ingerarea unui singur comprimat de clorură de potasiu. Acestea au fost numai cîteva exemple alese din multitudinea de toxice capabile să lezeze mucoasa gastrică și intestinală, provocînd sindromul de gastroenterită acută.

*Simptome și semne.* Gastroenterita acută toxică se exteriorizează clinic prin grețuri, vărsături, dureri epigastrice, colici abdominale, diaree. În formele severe, hemoragice, bolnavul poate prezenta vărsături cu striuri sanguinolente, hematemeză și melenă, ca în cazul gastritelor acute hemoragice, caracterizate prin exulcerații multiple ale mucoasei gastrointestinale.

**Tratamentul.** După îndepărtarea toxicului, prin administrarea de apă potabilă și provocarea de vărsături, și după administrarea de antidot, se trece la tratamentul simptomatic, care diferă în funcție de forma clinică a gastroenterocolitei acute toxice. În formele ușoare, în care leziunile sînt superficiale și nehemoragice și în care sindromul clinic se limitează la dureri abdominale cu caracter colicativ și, eventual, diaree, tratamentul constă în administrarea, per orală sau parenterală, de antispastice și în regim dietetic : hidric — în prima zi, apoi hidrozaharat-lactat — în a doua zi, după care alimentația se reia progresiv, după un regim de cruțare digestivă. Cînd bănuim și supraadăugarea unei infecții, administrăm streptomicină per os, 1 g/zi, timp de 2—3 zile. În formele cu gravitate medie, care corespund unor inflamații acute ale mucoasei gastrointestinale (cu predominanța edemul, hiperemia, hipersecreția și spasmul musculaturii netede) și care se manifestă în principal prin dureri abdominale severe însoțite de diarei, se administrează analgezice (petidină, 100 mg i.m. sau pentazocină, 50 g i.m., doză ce se repetă de 2—3 ori în 24 de ore), antispastice (scobutil sau scobutil compus, 3—4 fiole/24 de ore, papaverină, 4—6 fiole/24 de ore ; carbonat de calciu, 3—4 linguriță pe zi). Dacă bolnavul prezintă intoleranță gastrică, hidratarea se face parenteral în prima zi și apoi per oral cu ceaiuri îndulcite cu zahăr și, eventual, lapte tăiat cu ceai. Ulterior, regimul dietetic devine mai bogat prin adăugarea de unt, pîine prăjită, ouă fierte moi, frișcă, smîntînă, supe de orez, după

Scanned with OKEN Scanner

care se introduce treptat carne, brînză de vaci etc. În rarele forme grave, care evoluează cu diarei profuze sau cu hematemeză şi melenă, ca şi cu hipotensiune arterială prin pierdere de apă şi electroliţi, bolnavul trebuie reechilibrat hidroelectrolitic. Dacă tensiunea arterială maximă are tendinţa să scadă sub 80 mmHg, se perfuzează 1 000 ml ser fiziologic, apoi 500 ml Dextran-70, după care se perfuzează în continuare cu 1 000 ml soluţie glucozată izotonică 5%. Perfuzia se repetă în secvenţa de mai sus, dacă bolnavul a fost intens deshidratat, adăugîndu-se aproximativ 80 mEq clorură de potasiu în primele 24 de ore. În caz de hemoragie digestivă superioară, medie sau gravă, se transfuzează minimum 500 ml de sînge total izogrup, restul de lichide volumice completîndu-se cu 500—1 000 ml Dextran-70. Începînd din a doua sau a treia zi, încercăm hidratarea şi alimentaţia orală progresivă, mai întîi cu ceaiuri şi apoi cu un regim alimentar de maximă cruţare digestivă: unt, ouă fierte moi, brînză proaspătă de vaci, frişcă, smîntînă, supe mucilaginoase servite cu unt proaspăt etc., după care regimul se îmbogăţeşte treptat.

## Bibliografie


AMBRE, J., ALEXANDER, M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1977, 238, 500.

ANASTASIOS, A. M. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 239, 2 590.

ANGELESCU, M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Edit. medicală, 1976.

ATHREYA, B. H. şi colab. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 638.

AUSTERHOFF, A. şi colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 1 182.

BALASEGARAN, M. — *Brit. J. Surg.*, 1975, 62, 444.

BARKER, J. D. Jr. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1977, 87, 299.

BERRY, W. B. şi colab. — *Amer. J. Surg.*, 1965, 109, 652.

BERTHELOT, P. şi colab. — *Rev. franç. Clin. Biol.*, 1965, 10, 39.

BERTHELOT, P. şi colab. — *Rev. franç. Clin. Biol.*, 1965, 10, 140.

BERTHELOT, P. — *Gastroent. clin. biol.*, 1978, 2, 129.

BLACK, M. şi colab. — *Gastroenterology*, 1975, 69, 289.

BLANCHON, P. şi colab. — *Ent. Bichat*, 1968, 7.

BLANCHON, P. şi colab. — *Rev. franç. Mal. resp.*, 1973, 1, 1 135.

BOLEY, S. J. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 199, 215.

BORISENKO, N. A. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1978, 8, 115.

BOYER, R. D., ROUFF, S. L. — *J. Amer. med. Ass.*, 1971, 218, 440.

CHEVREL, B. — *Presse méd.*, 1971, 79, 1 911.

CITRON, B. P. şi colab. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1968, 48, 1 303.

CLARK, R. şi colab. — *Lancet*, 1973, 1, 66.

CONN, H. şi colab. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1964, 90, 542.

COOK, G. C., SHERLOCK, S. — *Lancet*, 1965, 1, 175.

DAVIDSON, D. G. D., EASTHAM, W. N. — *Brit. med. J.*, 1966, 2, 497.

DAVIS, L. L. şi colab. — *Chest. Dis. Index*, 1972, 62, 48.

DEISSEROTH, A. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1972, 77, 597.

DOVE, J. T. şi colab. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1972, 106, 485.

FRANKEN, F. H., HAGELSKAMP, W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, 95, 1 613.

GARIBALDI, R. A. şi colab. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1972, 106, 357.

GHISOLFI, J. şi colab. — *Arch. franç. Pediat.*, 1972, 29, 1 097.

GRAISELY, B. şi colab. — *Thérapie*, 1971, 26, 655.

GUILLERMAND, J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1970, 20, 2 415.

HARRIS, V. J. — *Amer. J. Roentgenol.*, 1968, 104, 594.

HERMAN, J. E., BASSAN, H. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 234, 310.

HERRINGTON, J. L. Jr. — *Amer. J. Surg.*, 1964, 107, 580.

HEULLY, F. şi colab. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1974, 32, 1 412.

HINKEL, G. K. şi colab. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1977, 32, 1 642.




Scanned with OKEN Scanner

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROAMELOR RENALE ŞI VEZICALE

Un considerabil număr de substanţe toxice exogene produc leziuni renale acute şi cronice, prin mecanisme foarte variate. Aceste leziuni se manifestă, clinic şi biologic, printr-o gamă largă de suferinţe renale, de la simpla alterare a sedimentului urinar, neînsoţită de fenomene clinice, pînă la sindromul insuficienţei renale acute toxice, cu toată simptomatologia lui. Nefropatiile toxice, care pot fi considerate astăzi entităţi clinice, sînt: necroza tubulară acută, nefrita interstiţială acută, nefropatia analgezică, nefropatia pigmentară, nefropatia antibiotică şi sindromul nefrotic toxic. La acestea se mai adaugă nefropatiile glomerulare toxice (Lagrue şi colab., 1977).

## Necroza tubulară acută toxică

Afectarea electivă şi predominantă a rinichiului, în cursul unui mare număr de intoxicaţii, se datorează îndeosebi debitului renal sanguin mai mare decît al altor organe, care face ca toată cantitatea de substanţă toxică circulantă să treacă prin rinichi în cîteva minute.

**Etiopatogenia.** În tabelul 10—1 sînt redate principalele substanţe toxice care pot produce necroză tubulară acută. Substanţele toxice exogene, care, după ce au fost absorbite, circulă în sînge, sînt filtrate la nivelul glomerulilor; apoi sînt concentrate, prin rezorbţia apei, la nivelul segmentelor proximale ale tubilor contorţi. În acelaşi timp, se produce eliminarea activă a unora dintre aceste toxice (care provin din circulaţia capilară peritubulară) prin celulele epiteliale. Datorită distribuţiei egale a substanţelor toxice în circulaţia renală, necroza tubulară acută interesează, în cazurile severe, toţi nefronii şi cu predilecţie seg-

*Tabelul 10—1*

**Substanţele toxice care produc necroză tubulară acută**

| | |
|---|---|
| 1 Alcoolul metilic | 14 Iodul (compuşii organici) |
| 2 Antimoniul | 15 Mercurul |
| 3 Argintul | 16 Paraquatul |
| 4 Arsenicul | 17 Plumbul |
| 5 Aurul | 18 Propilenglicolul |
| 6 Bismutul | 19 Taliul |
| 7 Cloroformul | 20 Tetracloretilena |
| 8 Cromul | 21 Tetraclorura de carbon |
| 9 Cuprul | 22 Toluenul |
| 10 Dicloretanul | 23 Toxicele din *Amanita phalloides* |
| 11 Dietilenglicolul | 24 Tricloretilena |
| 12 Epiclorhidrina | 25 Uraniul |
| 13 Etilenglicolul | |

Scanned with OKEN Scanner

mentele proximale ale acestora. În cazurile în care acțiunea toxicelor determină și perturbări circulatorii, la necroza tubulară de origine toxică se adaugă necroza ischemică. Este vorba fie de un mecanism reflex vascular, fie de acțiunea toxică directă asupra arteriolelor renale (Pallade și colab., 1968). Leziunile ischemice survin inconstant, au caracter focal și pot interesa orice porțiune a nefronului. Ele sînt mai profunde, distrugînd atît epiteliul tubular, cît și membrana bazală (tubulorhexis). Uneori, ele determină deschiderea tubilor în venele adiacente. În necroza tubulară acută, aceste două categorii de leziuni (toxice și ischemice) coexistă în proporții variabile, prognosticul fiind cu atît mai sever, cu cît ischemia corticală este mai importantă. După Permiakov și Zimina (1976), histopatologia necrozei tubulare acute toxice variază de la un grup de toxice la altul sau chiar de la un toxic la altul. Autorii descriu trei tablouri histopatologice, relativ diferite : nefroza necrotică, hidropică și lipoidică acută. Nefroza necrotică constă în leziuni provocate de toxicele protoplasmatice, care acționează asupra proteinelor din toate structurile celulare, prin blocarea grupărilor disulfidice sau tiolice ; de aceea se și numesc toxice tiolice. Principalele toxice din acest grup sînt : mercurul, bismutul, uraniul, arsenicul, aurul, antimoniul, cuprul, taliul, cromul, tetraclorura de carbon și substanțele toxice din *Amanita phalloides*. De regulă, toxicele tiolice nu lezează glomerulii. Toxicele din *Amanita phalloides* și tetraclorura de carbon acționează în primul rînd ca inhibitori ai enzimelor fosforilării oxidative de la nivelul mitocondriilor celulelor tubilor contorți, fără să afecteze glomerulii. Necroza tubulară nefrotoxică tipică se întîlnește în intoxicația cu săruri anorganice solubile de mercur. Leziunile sînt inițiate de combinarea grupelor sulfhidril din proteinele membranei mitocondriale, ceea ce determină dezintegrare mitocondrială, kariorhexis nuclear, necroză și, în final, pierderea activității enzimatice (Rodin și Crowson, 1962). Primele leziuni apar în porțiunile mijlocie și terminală a tubului proximal și constau din vacuolizarea citoplasmei, pierderea marginii în perie (microvililor) și creșterea în dimensiune a lizozomilor. Ulterior, leziunile evoluează către necroză de coagulare, picnoză nucleară și cariolizã. Membrana bazală este mai puțin lezată. După 4—5 zile, începe procesul de regenerare celulară, grație căruia nefronul este refăcut în interval de 4—5 zile (Cuppage și Tate, 1967 ; Cuppage și colab., 1972). Mitocondriile și reticulul endoplasmic cresc cantitativ, marginea în perie se reface, iar enzimele celulare reapar. Leziunile necrotice interesează toți tubii proximali, iar în cazurile în care doza este mare, sînt prinse toate segmentele tubului proximal. Interstițiul renal din zona tubilor lezați este edematos, iar presiunea interstițială este normală sau ușor crescută. Deoarece edemul și infiltrația celulară interstițială însoțesc în majoritatea cazurilor leziunile tubulare, unii autori (Hamburger, 1971) preferă termenul de nefrită tubulointerstițială acută, celui de necroză tubulară acută. Dealtfel, cercetările experimentale din ultimii ani sugerează existența unei intricări între factorul toxic și circulator, explicată printr-un mecanism de *feed-back* tubuloglomerular patologic. Conform acestor studii, substanța toxică produce leziuni „func-

ţionale" ale celulelor tubulare, care activează aparatul juxtaglomerular, producînd hipersecreţie de renină. Efectul local al sistemului renină-angiotensină determină spasm arteriolar preglomerular, care produce oprirea filtrării glomerulare şi necroză tubulară ischemică, secundară reducerii circulaţiei sanguine periferice (Manasia şi colab., 1976). După această ipoteză, clasica necroză tubulară toxică este o alterare ischemică secundară (Thiel şi colab., 1973), iar oligoanuria care o însoţeşte, consecinţa opririi filtraţiei glomerulare. Ipoteza este numai parţial verificată. Leziunile, pe care Permiakov şi Zimina (1976) le caracterizează ca „nefroză hidropică", constau într-o degenerescenţă hidropică a celulelor tubulare, indusă de toxic. În intoxicaţia cu etilen glicol se produce o distrofie balonizantă a epiteliului tubilor contorţi proximal şi distal, precum şi a celulelor epiteliale de la nivelul ansei Henle. Celulele prezintă o vacuolă mare, care, împingînd nucleul ratatinat către periferie, conferă acestora aspectul de inel. În tubii renali se depun cristale de oxalat de calciu (unul din produşii de degradare al etilenglicolului este acidul oxalic, care, fixînd calciul, formează oxalatul de calciu). Zech şi colab. (1974) prezintă un caz de intoxicaţie accidentală cu etilenglicol, care a evoluat cu insuficienţă renală acută şi la care biopsia renală a pus în evidenţă cristale de oxalat de calciu în tubii proximali. În intoxicaţia cu tetraclorură de carbon, se produce o altă varietate de degenerescenţă hidropică : în citoplasma celulelor tubilor contorţi se formează multiple vacuole mici, care duc la tumefierea celulelor, pînă la obstruarea completă a lumenului tubular. În lumenul tubilor distali se găsesc cilindri proteici acidofili, ca şi cilindri hematici, alături de cristale de leucină, oxalaţi, acid uric şi fosfaţi. Se pare că în nefroza hidropică şi necroza tubulară din intoxicaţia cu tetraclorură de carbon, un rol important revine aminoaciduriei crescute, din cauza necrozei hepatice masive concomitente produsă de acelaşi toxic (hepatonefrita acută toxică). Leziunile tubulare sînt însoţite de scăderea fluxului sanguin renal, decelabilă prin tehnicile izotopică şi angiografică. Compuşii organoclorați, şi îndeosebi dicloretanul şi cloroformul, produc o distrofie grasă acută a epiteliului tubilor contorţi distali şi a anselor Henle. Este aşa-numita nefroză lipoidică acută, descrisă de Permiakov şi Zimina (1976), care se însoţeşte de regulă de distrofia grasă acută a ficatului, indusă de aceleaşi toxice. În unele intoxicaţii cu glicoli (dietilenglicolul, dioxanul, dipropilenglicolul şi alţii) pot apărea leziuni de necroză corticală acută, care constau în necrobioza parţială sau totală a corticalei rinichiului. Expunerea prelungită la săruri de plumb determină saturnismul cronic profesional, care poate evolua cu insuficienţă renală cronică hipertensivă. Tratamentul cu chelatori de plumb antrenează o insuficienţă renală acută, dacă dozele şi ritmul de administrare a chelatorului nu sînt judicioase. Yver şi colab. (1978) prezintă un caz de insuficienţă renală acută la un bolnav cu saturnism cronic profesional. Sindromul insuficienţei renale acute a survenit deşi rinichiul era sănătos, datorită tratamentului cu EDTA (1 g/24 de ore), care, mobilizînd plumbul din depozite, a determinat excreţia masivă a toxicului (15 000 gama/24 de ore). Efectul nefrotoxic direct al EDTA a fost exclus. După revenirea la nor-

Scanned with OKEN Scanner

mal a funcției renale, s-a reluat tratamentul cu EDTA, în doze progresive, de la 250 mg pînă la 1 g/24 de ore, fără nici o tulburare funcțională renală. Acest caz demonstrează strînsa corelație între cantitatea de plumb adusă la rinichi de către EDTA și insuficiența renală acută. Se poate vorbi deci de o nefropatie saturnină acută, mai puțin cunoscută în literatura de specialitate. Prevenirea unei asemenea nefropatii acute presupune monitorizarea excreției de plumb în timpul terapiei cu chelatori. Actualmente, nefropatiile saturnine sînt subîmpărțite în trei categorii: nefropatia saturnină acută, prin mobilizarea plumbului din organele de depozit (oase) și depunerea lui în parenchimul renal, după un tratament chelator intempestiv; necroza tubulară acută provocată de intoxicația masivă cu plumb (absorbția de apă de Saturne, în scop abortiv); nefropatia saturnină cu insuficiență renală cronică ireversibilă, provocată de expunerea cronică la plumb (Wedeen și colab., 1975). Dintre medicamente, acetaminofenul (paracetamolul), care în doze mari produce necroză hepatică acută, poate produce și necroză tubulară acută, care interesează tubii proximali (MacLean și colab., 1968), fără intervenția ischemiei renale. Studii experimentale recente, efectuate de Mitchell și colab. (1977), au demonstrat că metaboliții acetaminofenului, activați la nivelul rinichiului, sînt responsabili de necroza tubulară acută, prin mecanisme asemănătoare celor care produc necroză hepatică acută (vezi capitolul 9).

**Manifestările clinice și perturbările biologice.** În formele severe, necroza tubulară acută toxică evoluează cu sindromul insuficienței renale acute, care, odată instalat, nu se deosebește din punct de vedere clinic, umoral și urinar, de necroza tubulară acută de origine ischemică. În formele fruste de necroză tubulară acută toxică, manifestările clinice și perturbările biologice se reduc de regulă la prezența unui sindrom urinar.

*Stadiul de debut.* În stadiul de debut, insuficiența renală din necroza tubulară acută nu are simptomatologie clinică proprie, simptomele, semnele și perturbările biologice aparținînd tabloului clinic specific intoxicației în speță. În general, acest stadiu durează 3—7 zile, după care urmează stadiul oligoanuric.

*Stadiul oligoanuric.* Cînd rinichiul elimină o cantitate de urină de maximum 400—500 ml/24 de ore, vorbim de oligurie (30 ml/oră), iar cînd această cantitate scade pînă la 100 ml/24 de ore (sub 4 ml/oră), vorbim de anurie. După Zosin și colab. (1979), este o mare eroare să se considere diureza de 500 ml/24 de ore ca fiind normală. Stadiul oligoanuric începe odată cu scăderea diurezei sub 400—500 ml/zi și se termină odată cu reluarea acesteia. El corespunde cu perioda leziunilor constituite și se caracterizează printr-un sindrom umoral în care predomină hiperazotemia, prin perturbări ale echilibrului hidroionic și acidobazic și printr-un sindrom clinic în care predomină oligoanuria, dar se adaugă tulburări digestive, cardiovasculare, neuropsihice și hematologice. Hiperazotemia este reprezentată de reținția de uree, creatinină și acid uric, care se elimină prin urină în cantitate neglijabilă. Cifrele ureei sanguine sînt cu atît mai mari, cu cît catabolismul azotat este mai mare. Ele variază, de la caz la caz, între 100—1 000 mg/100 ml plasmă. La

bolnavii care evoluează fără complicaţii, ureea sanguină creşte cu o rată de 10—20 mg/100 ml plasmă/zi, ceea ce corespunde unui catabolism de 20—40 g proteine endogene/zi. În stările hipercatabolice, rata de creştere a ureei poate să ajungă la 100 mg/100 ml plasmă/zi. Concentraţia creatininei plasmatice creşte cu o rată de 0,5—1 mg/100 ml plasmă/zi, la bolnavii fără complicaţii, şi cu o rată de 2 mg/100 ml plasmă/zi sau mai mult, la cei cu rabdomioliză. În stadiul oligoanuric, apa care ia naştere din metabolismul intermediar este de 400 ml/zi ; dintre aceştia 300 ml provin din catabolismul lipidelor şi al protidelor şi 100 ml sau mai mult, din apa de constituţie a ţesuturilor. Retenţia hidrică prin acumulare de apă endogenă poate să ajungă, dacă bolnavul este anuric, la 5—12 litri, creînd condiţii de hiperhidratare celulară (intoxicaţia cu apă), dacă raţia de lichide ingerate sau perfuzate, adăugată la apa metabolică, depăşeşte eliminările extrarenale de apă. Pe plan clinic, hiperhidratarea celulară se exteriorizează prin greţuri, vărsături, dezorientare, stupor, convulsii, edem pulmonar acut. O hiponatremie moderată, de cca 135 mEq $Na^+$/litru, este constant prezentă, fiind provocată fie de hemodiluţie, fie prin depleţie sodică, prin vărsături şi diaree. Potasemia poate fi normală, crescută sau scăzută. Hiperkaliemia se întîlneşte îndeosebi în cazurile de oligoanurie prelungită, cauza ei fiind în primul rînd eliberarea de potasiu din ţesuturi. La bolnavii care evoluează fără complicaţii, concentraţia potasiului din plasmă creşte cu o rată de 0,5 mEq $K^+$/litru/zi sau mai puţin, iar la cei cu catabolism azotat crescut, potasiul din plasmă creşte cu 1—2 mEq $K^+$/litru, în numai cîteva ore (Grossman şi colab., 1974). Hiperkaliemia este deosebit de periculoasă deoarece poate provoca fibrilaţie ventriculară sau oprire cardiacă, fără semne clinice de avertizare. Se exprimă electrocardiografic prin următoarele modificări, în ordinea apariţiei lor : unde T înalte, ascuţite şi simetrice ; lărgirea complexelor QRS ; prelungirea intervalului P—R ; dispariţia undelor P ; fibrilaţie ventriculară. Hiperkaliemia nu se corelează exact cu modificările electrocardiografice (Surawicz, 1967). Efectele electromecanice ale hiperkaliemiei asupra muşchiului cardiac sînt potenţate de hipocalcemie, hiponatremie şi acidoză. Hipocalcemia este moderată, de numai 6—8 mg/100 ml plasmă, nefiind periculoasă prin ea însăşi (produce rareori tetanie), dar potenţează efectele nocive ale potasiului asupra miocardului. Hipermagnezemia este constant prezentă, concentraţia magneziului depăşind 4 mEq $Mg^{++}$/100 ml plasmă (normal 3 mEq%). La bolnavii care prezintă vărsături şi la cei supuşi aspiraţiilor gastrice, putem constata hipocloremie, proporţional mai joasă decît hiponatremia. După Proca (1968), clorul plasmatic este constant scăzut sub cifra normală de 103 mEq $Cl^-$/litru, valorile oscilînd în jurul cifrei medii de 84 mEq/litru. Acidoza metabolică este provocată de retenţia de sulfaţi şi fosfaţi şi numai în mică măsură de retenţia de acizi organici. Ea este prezentă în toate cazurile, crescînd progresiv, datorită acumulării acizilor ficşi, cu o rată de 500—1 000 mEq/zi. Bicarbonatul plasmatic scade cu 1—2 mEq $HCO_3^-$/zi. În stările hipercatabolice, care se însoţesc de formarea unor cantităţi mari de sulfaţi şi fosfaţi, bicarbonatul plasmatic scade cu o rată şi mai mare, atingînd uneori

valori foarte mici, pînă la 4—6 mEq/litru (normal 27 mEq $HCO_3^-$/litru). Valorile medii pînă la care scade bicarbonatul plasmatic sînt de 18 mEq/litru. Acidoza este responsabilă de o parte din tulburările respiratorii și nervoase. Ea poate avea severitate redusă la bolnavii care prezintă vărsături și care elimină cantități mari de clor.

Oligoanuria reprezintă semnul clinic major, debitul urinar fiind în jur de 150 ml/zi și numai rareori, de 50 ml/zi. Există și cazuri în care diureza lipsește complet. Durata oligoanuriei este variabilă, de la cîteva zile la mai multe săptămîni. Capacitatea de concentrare a rinichiului este absentă, ureea urinară scăzînd la cifre cuprinse între 5—10 g/1 000 ml urină. Urinile sînt tulburi, de culoare închisă, iar sedimentul urinar conține celule epiteliale, leucocite, hematii și diferite tipuri de cilindri. Tulburările digestive constau din : anorexie, grețuri, vărsături, distensie abdominală, hemoragii digestive (provocate de gastroenterita acută uremică), stomatită iritativă sau ulceroasă, sughiț, diaree, constipație. Manifestările cardiovasculare cele mai importante sînt : aritmiile, insuficiența cardiacă congestivă acută, hipertensiunea arterială și pericardita. Tulburările neuropsihice apar îndeosebi la bolnavii care sînt dializați mai rar, fiind provocate de tulburările hidroelectrolitice. Cele mai frecvent întîlnite sînt : somnolența, confuzia, stuporul, coma, agitația, hiperreflexia, contracturile musculare fibrilare sau sub formă de crampe, asterixisul *(Flapping tremor)* și tulburările de comportament. Convulsiile sînt rar întîlnite și sînt expresia intoxicației cu apă. Tulburările hematologice, întotdeauna prezente, constau din anemie progresivă, hiperleucocitoză, trombocitopenie și tendința la hemoragii. Ele se instalează la numai cîteva zile de la debutul necrozei tubulare acute. Mecanismul lor de producere este incomplet cunoscut. Anemia se datorează inhibării eritropoiezei, la care se mai adaugă și alți factori ca : prezența unui grad variabil de hemoliză, hemoragiile și hemodiluția. În stadiul oligoanuric pot apărea complicații infecțioase localizate (bronhopneumonii, pielonefrite) sau generalizate (septicemii). Infecțiile respiratorii sînt condiționate, printre altele, de încărcarea traheobronșică cu secreții stagnante și de aspirația vărsăturilor. Infecțiile urinare sînt legate, în cea mai mare parte, de cateterismul vezicii urinare și de prezența sondei permanente (bacteriile nu mai sînt îndepărtate prin golirea vezicii). Septicemiile pot avea ca punct de plecare plăgile infectate, tractul urinar și *shunt*-ul arteriovenos din cursul dializei. Factorii care determină scăderea rezistenței la infecții nu sînt pe deplin cunoscuți.

*Stadiul de reluare a diurezei* începe cînd debitul urinar depășește 400—500 ml/zi și se termină cînd ureea sanguină încetează să mai crească. Reluarea funcției tubulare este rapidă în unele cazuri și lentă în altele. Diureza crește progresiv cu o rată de 100—500 ml/zi, fiind cu atît mai mare, cu cît hiperhidratarea din faza oligoanurică a fost mai mare. În interval de 4—8 zile, diureza ajunge la valori de 1 500—4 500 ml/zi. Prin eliminarea de apă pe cale renală, bolnavul pierde în această perioadă aproximativ 30% din greutatea corporală. Odată cu apa, se pierde și sodiul, în special în prima și a doua zi. Dacă pierderea de apă și electroliți nu este înlocuită, evoluția poate fi fatală. Complicațiile fa-

Scanned with OKEN Scanner

zei oligoanurice se întîlnesc şi în faza de reluare a diurezei : infecţii, edem pulmonar, hemoragii, convulsii, embolii pulmonare. Reluarea diurezei nu înseamnă vindecare, deoarece în această fază persistă scăderea filtratului glomerular, ceea ce se reflectă prin menţinerea valorilor crescute ale ureei şi creatininei plasmatice. La bolnavii cu hipercatabolism azotat, ureea şi creatinina plasmatică pot chiar să crească, în această fază. Pe măsură ce filtratul glomerular creşte, ureea şi creatinina scad, marcînd trecerea la stadiul de vindecare. Treptat, diureza se normalizează iar concentraţia urinară a ureei creşte lent, fiind în medie de 4—7 g/1 000 ml urină.

*Stadiul de vindecare şi de recuperare funcţională.* Debutul stadiului de vindecare este considerat ziua în care ureea plasmatică începe să scadă, iar sfîrşitul acesteia, ziua în care ureea atinge valori normale şi stabile. Stadiul de recuperare funcţională urmează celui de vindecare. În stadiul de vindecare, fluxul sanguin renal creşte, filtratul glomerular creşte, iar excreţia de uree depăşeşte cantitativ producerea acesteia. Uneori, *clearance*-ul la creatinină, inulină şi acid paraaminohipuric revine la normal abia după cîteva luni. În numeroase cazuri, filtratul glomerular se normalizează abia după un an sau mai mult. Capacitatea de concentrare a rinichiului rămîne scăzută. Vindecarea, care corespunde refacerii tubilor renali, este marcată de creşterea raportului uree urinară/uree plasmatică la cifra 10, a raportului creatinină urinară/creatinină plasmatică la cifra 20 şi a raportului sodiu urinar/sodiu plasmatic, la cifra 5. Pe măsura recuperării funcţionale, *clearance*-urile cresc, normalizîndu-se în cîteva luni. În unele cazuri, capacitatea maximă de concentrare şi de acidifiere a urinii rămîn permanent deficitare. Anemia persistă cîteva săptămîni sau luni, după stadiul de vindecare. În necroza tubulară acută, complicată cu nefrită interstiţială, ureea sanguină rămîne crescută, iar *clearance*-urile rămîn scăzute, datorită evoluţiei leziunilor către cronicizare şi, respectiv, insuficienţă renală cronică, corespunzătoare acestor leziuni. Proporţia cazurilor de vindecare este mai mică la vîrstnici (Hall şi colab., 1970).

**Tratamentul insuficienţei renale acute.** Necroza tubulară acută şi manifestarea ei cea mai gravă, insuficienţa renală acută, pot fi prevenite în unele cazuri sau pot fi atenuate sub raportul gravităţii evoluţiei lor, prin aplicarea măsurilor terapeutice specifice (administrarea de antidot) şi nespecifice (terapia de susţinere), în timp util (capitolul 4 şi capitolul 5).

*Tratamentul în faza oligoanurică.* Principiile care stau la baza tratamentului în această fază sînt : evitarea hiperhidratării prin restricţie hidrică ; limitarea hiperazotemiei prin excluderea proteinelor din raţia calorică şi prin mijloace care reduc catabolismul proteinelor (glucoză, anabolizante de sinteză) ; menţinerea echilibrului ionic prin controlul strict al aportului de electroliţi ; reducerea sau îndepărtarea hiperkaliemiei ; corectarea acidozei progresive ; prevenirea şi tratamentul complicaţiilor care pot surveni în acest stadiu ; epuraţia extrarenală, în cazuri selecţionate. Bolnavii trebuie internaţi în servicii de reanimare şi terapie intensivă, de preferinţă în cele dotate cu tehnica epuraţiei extrare-

Scanned with OKEN Scanner

nale (rinichi artificial, dializă peritoneală).

Restricția hidrică, al cărei scop este evitarea hiperhidratării celulare (intoxicația cu apă), se stabilește în raport cu bilanțul intrărilor și ieșirilor. Cele mai bune metode pentru bilanțul lichidelor sînt cîntărirea zilnică a bolnavului și determinarea sodiului plasmatic. Aportul de lichide se stabilește de la o zi la alta, în așa fel încît bolnavul să scadă în greutate cu o rată de 200—300 g/zi. În general, rația de lichide pentru un bolnav de 70 kg este de 400—500 ml/zi (ceea ce reprezintă pierderile prin perspirație insensibilă, la care se adaugă volumul de urină pe 24 de ore și cantitatea de lichide pierdute pe alte căi — vărsături, diaree). În calcul, se iau în considerație lichidele ingerate și lichidele perfuzate (cu excepția sîngelui sau substituenților coloidali de plasmă), precum și apa din alimentele ingerate (regimurile dietetice administrate pe cale orală conțin cantități variabile de apă, de la 600 la 1 000 ml). Orice creștere în greutate trebuie considerată ca o retenție hidrică și corectată prin reducerea aportului de lichide. De asemenea, orice scădere a sodiului plasmatic, în absența vărsăturilor și diareei, trebuie considerată ca o hiponatremie de diluție și, deci, ca o hiperhidratare. La bolnavii care nu prezintă vărsături, aportul de lichide se asigură pe cale orală, prin regimul dietetic, iar la cei care prezintă vărsături, aportul de lichide se face pe cale parenterală sub formă de soluție glucozată 20%, care se perfuzează intravenos lent. Regimul dietetic din insuficiența renală acută trebuie să fie sărac în proteine, lichide, potasiu și sodiu. Regimul dietetic aprotidic se alcătuiește din alimente care nu conțin practic proteine și care pot fi consumate la discreție : zahăr, dulceață, gem, miere, fructe (mere, pere, struguri, lămîi, portocale, piersici, caise), legume (sfeclă, varză, morcovi, țelină, castraveți, lăptuci, ceapă, dovlecei, pătlăgele roșii, ridichi), suc de fructe, amidon, ulei de floarea-soarelui sau de măsline, margarină. Suprimarea completă a proteinelor nu trebuie să depășească 10—15 zile, deoarece lipsa aminoacizilor esențiali crește catabolismul proteic și are efecte negative asupra biosintezei proteice. De aceea, în regimurile actuale nevoile calorice sînt asigurate de glucide (200—300 g/zi) și de lipide (100—120 g/zi), cantitatea de proteine fiind redusă la aproximativ 20—25 g/zi (0,35—0,40 g/kg), după principiul „dietei proteice selective", în sensul asigurării minimului necesar de acizi aminați esențiali (Zosin, 1979), furnizați de proteinele cu valoare biologică mare (ouă și lapte). La bolnavii care nu suportă alimentația pe cale naturală, rația de minimum 100 g de glucide se administrează pe cale intravenoasă, sub formă de soluție de glucoză 20%, la care se adaugă insulină, cîte o unitate la 5 g glucoză. Rația de numai 400 calorii poate fi crescută pînă la 1 000 calorii/zi, dacă folosim glucoza hipertonică, soluție 50%, în doză de 500 ml/zi ; atenție pentru că în asemenea situații se produc tromboze ale venei cateterizate, prin iritație hiperosmolară ! Pentru evitarea perturbărilor provocate de carența de aminoacizi esențiali, în ultima decadă s-a încercat administrarea acestora în perfuzie intravenoasă, împreună cu soluția de glucoză (regimul Giordano-Giovanetti intravenos), cu rezultate bune (Dudrick și colab., 1970 ; Abel și colab., 1973). Metoda nu are o aplicație largă, din cauza

Scanned with OKEN Scanner

unor complicaţii pe care le produce. Catabolismul proteic poate fi redus şi prin administrarea de testosteron, în doză de 25—50 mg/zi, pe toată perioada stadiului oligonuric. În acelaşi timp pot fi folosite anabolizante de sinteză, în dozele obişnuite : clortestosteron acetat, metilandrostendiol (Madiol), metandrostenolon (Naposim, Dianabol, Nerobol), decanoatul de nortestosteron (Deca-durabolin), fenopropionatul de norandrostenolon. La bolnavii supuşi dializelor repetate, regimul dietetic se lărgeşte prin adaosul de 40—70 g de proteine/zi, iar raţia calorică poate fi crescută pînă la 2 500 calorii/zi.

Menţinerea echilibrului ionic se realizează prin controlul riguros al aportului de electroliţi, în funcţie de datele ionogramei. În general, aportul de lichide, sodiu şi potasiu nu are o standardizare riguroasă. Aportul de sodiu trebuie redus la 8,5—17 mEq/zi, ceea ce corespunde la 0,5—1 g NaCl/zi. Aportul de potasiu trebuie stopat sau să nu depăşească maximum 20 mEq/zi. Hiponatremia provocată de hemodiluţie se corectează prin restricţie hidrică, iar hiponatremia prin pierdere de sare, provocată de vărsături, se corectează prin cantităţi adecvate de sare (sau bicarbonat de sodiu, cînd există şi acidoză), pe cale orală sau în perfuzie intravenoasă. Hipocalcemia se corectează prin administrarea de gluconat de calciu, intravenos, în doze adecvate, de 10—20 ml din soluţia 10%. Hiperpotasemia minoră ($K^+$ plasmatic = 5,5—6,5 mEq/litru ; ecg normală) poate fi corectată prin rezine schimbătoare de cationi, ca polistiren sulfonatul de sodiu (Kayexalat), în doză de 15—30 g, de 2—4 ori/zi, asociat cu sorbitol, 20 ml din soluţia 70%, administrate pe cale orală. Sorbitolul combate efectul constipant al rezinei. Hiperpotasemia moderată ($K^+$ plasmatic = 6,5—7,5 mEq/litru ; ecg : unde T înalte, ascuţite şi simetrice) se tratează cu soluţie hipertonică de glucoză 33%, 100 ml, injectaţi intravenos în 30 min., la care se adaugă insulină, 20 unităţi. Bolnavilor cu acidoză metabolică li se administrează şi bicarbonat de sodiu, 80—130 mEq, cîte 30—45 mEq/oră. Perfuzia poate fi repetată, dacă toleranţa bolnavului la lichide permite. Hiperpotasemiile severe ($K^+$ plasmatic peste 7,5 mEq/litru ; ecg : absenţa undei P, lărgirea complexelor QRS, aritmii ventriculare) se tratează întîi cu gluconat de calciu soluţie 10%, în doză de 10—20 ml, injectaţi intravenos, în ritm de 2 ml/min., sub controlul traseului electric, şi apoi glucoză hipertonică, la care se adaugă bicarbonat de sodiu, după caz. Calciul antagonizează efectele toxice ale potasiului asupra miocardului. Hiperpotasemia presupune excluderea din alimentaţia pe cale orală a alimentelor bogate în potasiu şi consumul de alimente care sînt practic lipsite de potasiu, ca : zahărul, mierea, dulceaţa, untul, uleiul, orezul fiert, fructele uscate şi apoi fierte, fructele zaharisite. După tratamentul de urgenţă expus mai sus, bolnavul trebuie trimis într-un centru de dializă pentru îndepărtarea excesului de potasiu seric şi prevenirea recidivei hiperpotasemiei. Cînd acidoza este severă ($HCO_3^-$ sub 12 mEq/litru), se corectează prin administrarea de soluţie molară de bicarbonat de sodiu (8,4%), în cantităţi adecvate, orientîndu-ne după deficitul de baze. Calculul se face după formula : deficitul de baze, în mEq (valoarea negativă a excesului de baze) × greutatea corporală, în kg × 0,35 = ml soluţie molară de bicarbonat de sodiu ce ur-

Scanned with OKEN Scanner

mează a fi injectați intravenos. Corectarea acidozei este mai eficace prin hemodializă.

Complicațiile insuficienței renale acute necesită măsuri adecvate. Insuficiența cardiacă congestivă, care este de regulă rezultatul hiperhidratării, se tratează preventiv prin restricția de apă și sare și curativ, prin dializă. În edemul pulmonar acut se aplică mijloacele terapeutice standardizate, avînd grijă ca pentru evitarea supradozajului digitalic, dozele folosite pentru digitalizarea rapidă să fie reduse la jumătate față de cele obișnuite, din două considerente: acumularea tonicardiacului din cauza oligoanuriei; inima bolnavilor oligoanurici este mult mai vulnerabilă la supradozajul digitalic decît cea a bolnavilor cu diureză normală, din cauza hiperkaliemiei, acidozei și hipocalcemiei. Convulsiile uremice se tratează cu diazepam intravenos, 10—20 mg, iar encefalopatia hipertensivă, cu reserpină (Raunervil), în doză de 2,5 mg, intramuscular sau intravenos. Complicațiile infecțioase se tratează cu antibiotice, ținîndu-se seama de faptul că febra și leucocitoza nu sînt întotdeauna provocate de infecții la bolnavii oligoanurici. Întrucît sînt nefrotoxice, vor fi pe cît este posibil evitate următoarele antibiotice: streptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, colistina, amfotericina B. Se pot folosi, în doze mai mici, carbenicilina, cefazolina, cephalexina, cephalothina, tetraciclina, tobramicina și vancomicina. Pot fi folosite în dozele obișnuite ampicilina, cloxacilina, oxacilina, doxiciclina, eritromicina, meticilina, cloramfenicolul, clindamicina și penicilina. Antibioticele nefrotoxice pot fi utilizate numai în cazul în care sensibilitatea germenilor la aceste antibiotice este probată, cînd celelalte antibiotice nu sînt eficace și cînd infecția primitivă sau secundară amenință viața bolnavului. Doza totală inițială poate realiza concentrații serice eficiente în primele 2—5 zile, după care dozele se reduc. Doza totală de antibiotic pentru primele 24 de ore (dintre antibioticele permise), calculată în raport cu greutatea corporală, se poate administra într-o singură priză (o singură injecție). Prizele (injecțiile) ulterioare trebuie să reprezinte jumătatea sau sfertul dozei inițiale și trebuie administrate la intervale mai lungi sau mai scurte, în raport cu timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice a antibioticului folosit. Pentru diminuarea senzației de greață și rărirea vărsăturilor, se poate administra Torecan, în doză de 6,5 mg (una fiolă), intramuscular sau subcutanat, repetată de două ori în 24 de ore. Tratamentul acceselor de tetanie constă în administrarea de gluconat de calciu intravenos, în doză de 20—40 ml soluție 10%. Cînd hematocritul scade sub 25%, anemia se corectează, prin administrarea de transfuzii mici de 150—200 ml masă eritrocitară, care se repetă la 2—3 zile, sub controlul strict al potasemiei. Cînd anuria se prelungește, cînd dezechilibrele biologice și starea generală a bolnavului se agravează continuu și apar complicații care amenință viața acestuia, trebuie aplicată hemodializa, cu sau fără exsanguinotransfuzie. Astfel, hemodializa a redus mult mortalitatea în intoxicația acută cu arsină și insuficiență renală acută, de la 100% la 20—30% (Ullrich, 1958; Neuwirtová și colab., 1961; Dérot și colab., 1963; Anthonisen și colab., 1968; Coles și colab., 1969; Tietelbaum și Kier, 1969; Hocken și Bradshaw, 1970). La bolnavii fără complicații, sînt su-

Scanned with OKEN Scanner

ficiente 2—3 dialize pe săptămînă sau mai mult, în aşa fel încît concentraţia ureei plasmatice să fie menţinută sub 100 mg/100 ml plasmă (Levinski şi Alexander, 1976). La bolnavii dializaţi, raţia de proteine din regimul dietetic poate creşte cu 20—40 g/zi, iar raţia de lichide poate ajunge pînă la 1 000 ml/zi, fără pericolul hiperhidratării.

*Tratamentul în stadiul de reluare a diurezei.* În acest stadiu, măsurile terapeutice vizează evitarea unor complicaţii majore, şi anume : deshidratarea, depleţia sodică, hipokaliemia şi infecţia. În această fază se pierd mari cantităţi de apă, sodiu şi potasiu. Diureza excesivă, care poate atinge 8—10 litri/24 de ore, se datoreşte lichidelor acumulate în perioada anurică, diurezei osmotice şi incapacităţii de concentrare a rinichiului. Evitarea dezechilibrelor hidroionice se face prin administrarea de cantităţi adecvate de apă, sare şi potasiu, în raport cu pierderile. La nevoie, cînd există pericolul deshidratării şi al pierderilor mari de electroliţi, recurgem la perfuzii cu ser fiziologic, la care se adaugă 1—3 g de clorură de potasiu/litru. Regimul se îmbogăţeşte treptat prin introducerea proteinelor cu valoare nutritivă mare (ouă, lapte, brînză), prin creşterea raţiei calorice şi prin alimente bogate în potasiu (sucuri de fructe, sucuri de legume, zarzavaturi etc.). Restricţia în administrarea antibioticelor rămîne valabilă şi în perioada de reluare a diurezei. La bolnavii cu oligoanurie prelungită, concentraţiile potasiului şi ureei sanguine din plasmă pot creşte în primele zile ale stadiului de reluare a diurezei, deoarece concentraţia urinară a acestora rămîne constantă. La asemenea bolnavi, în cazul cînd simptomele uremice se menţin, este necesară o dializă suplimentară. Pentru prevenirea infecţiilor bronhopulmonare, a emboliei pulmonare şi a escarelor, bolnavii trebuie mobilizaţi activ. După vindecare, incapacitatea de muncă durează minimum 2—3 luni.

## Alte tipuri de nefropatii toxice

În afară de necroza tubulară acută, care a fost prezentată pe larg, mai există şi alte tipuri de nefropatii toxice, mai rar întîlnite, care pot evolua cu tablouri clinico-biologice foarte variate, în raport cu natura toxicului, mecanismul de producere şi caracterul leziunilor histopatologice renale etc.

**Nefropatia pigmentară** constă într-un complex de modificări tubulorenale, provocate de excreţia în exces a hemoglobinei sau mioglobinei. Nefropatia hemoglobinurică este provocată de toxicele care produc hemoliză intravasculară, printre care, cele mai importante sînt : anilina, arsina, cloratul de potasiu, cloratul de sodiu, bromatul de potasiu, tribrommetanolul, clorura de metil, fenolul şi derivaţii, glicerolul, sulfatul de chinidină, acidul hidrochininpirogalic, benzenul, crezolul (Schreiner şi Maher, 1965). În intoxicaţia acută cu hidrogen arseniat, hemoliza intravasculară acută evoluează aproape constant cu insuficienţă renală acută, în determinismul căreia un rol important revine precipitării masive, în lumenul tubular, a complexului arsen-hemoglobină, cu efecte toxice asupra nefronilor (Sanz şi colab., 1970). Perfuzia intravenoasă cu soluţie de glicerol 20%, în scopul reducerii edemului intracranian, poate provoca la om hemoglobinurie cu insuficienţă renală acută severă (Hag-

Scanned with OKEN Scanner

nevik şi colab., 1974). Anilina provoacă methemoglobinurie, cu insuficienţă renală acută fatală (Lubash şi colab., 1964). Hemoliza intravasculară, provocată de substanţele toxice enumerate, este urmată de creşteri mari ale hemoglobinei libere în plasmă şi de excreţia excesului acesteia prin urină. La numai cîteva ore după hemoliză, se constată o impregnare a tuturor structurilor renale cu pigment sanguin. Hemoglobina filtrată la nivelul glomerulilor se concentrează în tubi, formînd cilindri hemoglobinici compacţi, situaţi în porţiunea distală a tubilor renali. O parte din hemoglobină se reabsoarbe în tubii proximali. Acumularea sub formă de granule a excesului de hemoglobină absorbită în celulele tubulare se însoţeşte de distrugerea parţială a acestora. Astfel, polul apical al celulelor cu margine în perie, supraîncărcat cu particule de hemoglobină, se desprinde, eliminîndu-se în lumenul tubular. Ulterior, porţiunea bazală a celulei tubulare reface marginea în perie, care a fost pierdută. Nefropatia mioglobinurică este provocată de toxicele care produc rabdomioliză. În intoxicaţiile cu sedative, şi în primul rînd cu barbiturice, meprobamat, diazepam, neuroleptice şi metadonă (Nicolas şi colab., 1970), mioglobinuria ar fi strîns legată de hipotensiunea arterială, acidoza, anoxia şi hipotermia care însoţesc starea comatoasă (Penn şi colab., 1972). În intoxicaţiile cu izoniazidă, etilenglicol, metaldehidă, cloraloză şi stricnină (Bismuth şi colab., 1977), mioglobinuria provine din rabdomioliza din cursul convulsiilor. Intoxicaţia etilică acută este o cauză frecventă de rabdomioliză, care survine sau nu la alcoolicii cronici. Printre factorii care contribuie la declanşarea necrozei musculare din cursul etilismului acut, se numără deficitul de fosforilază, care perturbează mecanismele de fosforilare oxidativă ; la acestea contribuie acetaldehida, principalul metabolit al etanolului (Korsten şi colab., 1975). Intoxicaţia acută cu oxid de carbon, care evoluează cu comă profundă, produce mioglobinurie, prin compresia prelungită a grupelor musculare. Din punct de vedere clinic, nefropatia mioglobinurică poate evolua cu oligurie, cu emisiune de urini de culoare închisă, culoare care se accentuează la lumină. Mioglobinuria apare la 2—5 ore de la debutul rabdomiolizei şi nu durează mai mult de 12—24 de ore. Cazurile severe evoluează cu insuficienţă renală acută (Wattel şi colab., 1978).

**Nefropatia interstiţială acută.** Nefrita interstiţială acută difuză este o manifestare renală a alergiei la unele medicamente, printre care : rifampicina, penicilinele, sulfonamidele, polimixina, difenilhidantoina, antipirina, acidul paraaminosalicilic, fenilbutazona, fenindiona. Leziunea renală nu este legată direct de doza de medicament şi se constituie de regulă la cel de-al doilea contact la medicamentul în cauză (Maher, 1976). Alterarea funcţiei renale poate fi foarte rapidă, cu evoluţie către insuficienţă renală acută şi exit sau, dimpotrivă, cu vindecare şi recuperare funcţională completă. Leziunile constau în infiltraţie difuză a interstiţiului cu limfocite, celule plasmatice şi, uneori, eozinofile. Alterarea tubulară poate merge pînă la distrugerea nefronilor. Nefrita interstiţială acută trebuie suspectată la bolnavii cu insuficienţă renală acută fără o cauză evidentă şi la care există un context de manifestări alergice. Suferinţa renală se poate manifesta

Scanned with OKEN Scanner

prin retenţie de sodiu şi alterări ale sedimentului urinar. Insuficienţa renală acută provocată de rifampicină se asociază cu nefrita acută interstiţială. Tabloul clinic tipic constă în debut acut cu febră, frisoane, dureri lombare şi urini închise la culoare, fenomenele instalîndu-se în cîteva ore de la reluarea tratamentului cu rifampicină, după o perioadă de întrerupere (Poole şi colab., 1971 ; Kleinknecht şi colab., 1972 ; Cordonnier şi Muller, 1972 ; Riska şi Mattson, 1972 ; Lakshminarayan şi colab., 1973 ; Ramogopal şi colab., 1973 ; Seufert, 1973 ; Mănescu şi colab., 1975 ; Gabow şi colab., 1976). Leziunile predominante constau în edem şi infiltrat celular interstiţial cu fibroză, la care se adaugă necroză celulară la nivelul tubilor proximali, cu turtirea epiteliului tubular şi prezenţa de cilindri pigmentari. Mecanismul producerii leziunilor nu este complet lămurit. După Kleinknecht şi colab. (1972), examenul în imunofluorescenţă pentru IgG, IgA şi $B_1C$, ca şi pentru fibrinogen sînt negative, în timp ce anticorpii antirifampicină sînt prezenţi în ser. Mănescu şi colab. (1975) aduc argumente pentru natura imună a leziunilor renale. Gabow şi colab. (1976) comunică un caz de nefrită tubulointerstiţială şi glomerulară, apărută în cursul tratamentului cu rifampicină, în care leziunile histopatologice care au stat la baza insuficienţei renale progresive au constat atît în alterări interstiţiale, cît şi glomerulare. Imunofluorescenţa directă a arătat depozite de anticorpi în jurul tubilor renali. Evoluţia cazului prezentat şi leziunile histopatologice renale diferă de cazurile descrise de către alţi autori : insuficienţa renală s-a dezvoltat progresiv ; leziunile renale au fost atît tubulare, cît şi glomerulare ; în jurul tubilor s-a constatat o depunere de imunoglobuline IgG, IgA, $C_3$ şi fibrinogen. Autorii consideră că, din punct de vedere patogenic, leziunile renale sînt asemănătoare cu cele obţinute experimental prin intermediul anticorpilor antimembrană bazală. Insuficienţa renală acută provocată de rifampicină este de regulă severă, aşa încît necesită hemodializă. Acidul paraaminosalicilic, folosit în chimioterapia tuberculozei, produce rareori nefrită interstiţială acută, asociată cu manifestări alergice la nivelul pielii şi exteriorizată prin albuminurie, leucociturie, hematurie, cilindrurie (cilindri hialini şi granuloşi) şi insuficienţă renală acută. Administrat în doze mari bolnavilor cu leziuni renale preexistente, acidul paraaminosalicilic provoacă hematurie şi scăderea *clearance*-ului la creatinina endogenă. Fenilbutazona poate provoca episoade de insuficienţă renală acută, în special după întreruperea tratamentului (Richardson şi Alderfer, 1963). Leziunea interstiţială predominantă este edemul. În unele cazuri, terapia cu fenilbutazonă provoacă anurie prin obstrucţia nefronilor cu cristale de acid uric, ca urmare a efectului uricozuric al medicamentului. Alergia la sulfonamide provoacă nefrită interstiţială difuză acută sau focare de leziuni granulomatoase cu celule gigante, celule mononucleare, eozinofile şi neutrofile. Pe plan clinic, leziunile se traduc prin hematurie, cilindri hematici, scăderea funcţiei renale şi hipertensiune arterială. Nefrita acută interstiţială provocată de penicilină este rar întîlnită (Baldwin şi colab., 1968). Histologic, se caracterizează prin infiltrat interstiţial cu celule mononucleare şi eozinofilie, ca şi prin leziuni tubulare, fără leziuni

Scanned with OKEN Scanner

glomerulare. Clinic, sindromul urinar, constituit din hematurie, leucociturie, cilindrurie, proteinurie și oligurie, apare în contextul altor manifestări alergice. Incidența nefritei interstițiale acute este mai mare cînd se folosește meticilina și ampicilina, în loc de penicilină. Evoluția este benignă. Nefrita interstițială acută provocată de fenindionă (anticoagulant oral) se manifestă prin deficit funcțional renal, hematurie, proteinurie, cilindrurie și, uneori, icter, prin leziuni hepatice. Leziunile renale constau din edem și infiltrat celular interstițial, degenerescență și necroză a celulelor tubulare și ischemia glomerulilor. Evoluția este uneori fatală, dar poate fi favorabilă, dacă se întrerupe terapia și se administrează corticoizi, în doze antialergice.

**Nefropatia antibiotică toxică.** În grupul antibioticelor cu grade variate de nefrotoxicitate se includ: neomicina, kanamicina, gentamicina, bacitracina, polimixina, vancomicina, colistina, cefalosporinele, amfotericina B, streptomicina, tetraciclina, tobramicina și sulfonamidele (Maher, 1976; Cheigh, 1977). Neomicina, antibiotic cu un mare grad de nefrotoxicitate, provoacă la animalul de experiență vacuolizarea și necroza celulelor epiteliale ale tubului proximal, cînd este administrată parenteral. Administrată oral, în doze mici, pînă la 2—3 g/24 de ore, nefrotoxicitatea acestui antibiotic este redusă, deoarece el este aproape nerezorbabil. Cînd se administrează în doze mari bolnavilor care prezintă tulburări gastrointestinale și unele afecțiuni renale preexistente, produce leziuni renale în mod constant (Greenberg și Mormary, 1965), leziuni ce determină insuficiență renală acută. Tratamentul cu kanamicină, aplicat în doze mari și timp mai îndelungat, poate produce necroză tubulară acută. Aproximativ 10—20% din bolnavii tratați cu kanamicină, în doză de 25—50 mg/zi, prezintă proteinurie, hematurie microscopică și cilindrurie (cilindri hialini și granuloși). Dacă tratamentul durează cîteva luni și se folosesc doze de 15 mg/kg (Kuntz, 1962), în aproximativ 10% din cazuri se produce necroză tubulară acută cu insuficiență renală acută. Nefrotoxicitatea kanamicinei este mai mare la bolnavii cu leziuni renale preexistente, care întîrzie eliminarea antibioticului. Nefrotoxicitatea gentamicinei este mai mică la om decît la animalele de experiență. Ea se manifestă prin proteinurie și diferite grade de alterare a funcției renale, pînă la insuficiență renală acută (Kahn și Stein, 1972). Nefrotoxicitatea este cu atît mai importantă cu cît doza este mai mare sau în prezența unei leziuni renale anterioare. În asociație cu cefalotina, nefrotoxicitatea gentamicinei apare chiar la dozele obișnuite, din cauza sinergismului acestor antibiotice (Fillastre și colab., 1973). Leziunile renale constau în aplatizarea epiteliului tubular, dilatarea tubilor și edem interstițial, fără să fie vorba de o reacție imună. Nefrotoxicitatea bacitracinei este binecunoscută, motiv pentru care acest antibiotic se utilizează astăzi numai local. Preparatul Nebacetin (pulbere, unguent și spray) conține neomicină și bacitracină. Colistina (Colimicin, Colimycine) este un antibiotic din grupul polipeptidelor. Relativ recent s-a dovedit identitatea Polimixinei B și Polimixinei E cu colistina. Nefrotoxicitatea colistinei se produce la 20% din bolnavi și se manifestă prin hematurie, cilindrurie, proteinurie și azotemie.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre aceştia, 2% evoluează cu insuficienţă renală acută, cu sau fără oligurie (Adler şi Segal, 1971). Sindromul insuficienţei renale acute are la bază necroza tubulară acută. Cefalosporinele, antibiotice asemănătoare penicilinelor, se excretă predominant prin urină, prin filtrare şi secreţie. Nefrotoxicitatea lor este strîns legată de doză. Dintre cefalosporine, cefaloridina şi cefalotina sînt nefrotoxice numai în doze mari şi la bolnavii cu leziuni renale preexistente (Linton şi colab., 1972). Toxicitatea cefaloridinei se manifestă prin proteinurie, cilindrurie, hematurie şi insuficienţă renală. Folosită în doză de maximum 3 g/zi, cefaloridina nu este nefrotoxică. Amfotericina B este un antibiotic fungicid eficace, care, folosit la bolnavii cu diureză bună şi la care urina este alcalinizată, generează numai rareori fenomene de nefrotoxicitate, care cedează la reducerea dozei sau încetarea terapiei. Numai rareori amfotericina B provoacă insuficienţă renală progresivă şi ireversibilă. Leziunile renale provocate de acest antibiotic sînt reprezentate de necroza tubilor proximali şi distali, aplatizarea epiteliului şi dilataţie tubulară. Aproximativ 20% din bolnavii supuşi tratamentului cu streptomicină prezintă cilindrurie şi proteinurie în cursul terapiei, iar o parte dintre aceştia, scăderea *clearance*-ului la uree. Cazurile de necroză tubulară acută sînt excepţional de rare şi aceasta se datorează, probabil de impurităţile preparatelor de streptomicină. În cazurile comunicate, bolnavii erau purtătorii unor leziuni renale de fond. Sulfonamidele (sulfapiridina, sulfadiazina şi sulfatiazolul), administrate în condiţii de deshidratare şi de acidoză, cristalizează în lumenul tubilor renali, pe care-i blochează şi-i lezează. Pe vremea cînd se utilizau pe scară largă sulfamidele, au fost comunicate cîteva sute de cazuri de insuficienţă renală acută. În unele cazuri, nefrotoxicitatea se datoreşte unor reacţii de hipersensibilizare. Bolnavii prezentau hematurie, cristalurie, azotemie, durere în flancuri, leucociturie, cilindrurie şi, mai rar, colică renală şi anurie. Sulfamidele folosite astăzi, ca sulfizoxazolul şi sulfizomidina, prin solubilitatea lor mare în urină, nu sînt nefrotoxice (Weinstein şi colab., 1960). Au fost totuşi comunicate cîteva cazuri de alterare a funcţiei renale, cu azotemie şi necroza celulelor tubulare, datorită tratamentului cu cotrimoxazol, preparat care conţine sulfametoxazol şi sulfizonamidină (Weinstein şi colab., 1960). Tetraciclinele nu sînt direct nefrotoxice, dar ele pot altera funcţia renală, fără să producă modificări structurale. Prin acţiunea lor antianabolică, cresc excreţia urinară a ureei şi accentuează azotemia, cînd sînt folosite la bolnavii cu insuficienţă renală, la care antibioticul realizează concentraţii mari în sînge (dacă se folosesc doze-standard, neajustate în funcţie de gradul insuficienţei renale) (Kunin, 1967; Gheigh, 1977).

**Nefropatiile glomerulare toxice.** În ultimii ani, o serie de autori au atras atenţia asupra rolului posibil al inhalării de solvenţi organici şi aerocontaminanţi în geneza nefropatiilor glomerulare (Klavis şi Drommer, 1970; Harman, 1971; Beirne şi Brennan, 1972). Într-un studiu efectuat de Lagrue şi colab. (1977), pe 108 bolnavi cu diferite tipuri de glomerulopatii cronice, s-a constatat că aceştia fuseseră expuşi la un număr oarecare de solvenţi organici şi la toxice volatile, cu o frecvenţă şi, mai



Scanned with OKEN Scanner

ales, cu o intensitate semnificativ mai mari decît lotul martor, care nu prezenta leziuni glomerulare. Datele acestui studiu nu reprezintă o simplă coincidență, dar nici nu demonstrează cu precizie relația cauză-efect. În patologia umană rolul solvenților organici în determinismul leziunilor renale a fost presupus pentru prima oară la subiecții cu glomerulonefrită extracapilară (Klavis și Drommer, 1970 ; Harman, 1971). Relativ recent, unii autori (Zimmerman și colab., 1975) au subliniat că hidrocarburile clorurate ar putea fi incriminate în geneza glomerulonefritei proliferative cronice, ajunsă în stadiul de insuficiență renală. Mecanismele prin care diferite substanțe toxice ar putea determina leziuni glomerulare rămîn încă necunoscute. Se pare că ar fi vorba de o acțiune toxică directă, deoarece aceasta determină esențialmente leziuni tubulare și nu glomerulare. De aceea, este posibil, mai degrabă un mecanism indirect, printr-o reacție imunitară. Există mai multe ipoteze care încearcă să explice acest mecanism (Lagrue și colab., 1977). În sindromul Goodpasture, autoanticorpii s-ar putea forma ca urmare a antigenilor proveniți din lezarea membranelor bazale ale capilarelor de către toxicul aerocontaminant. În alte forme de glomerulonefrite cronice, anticorpii și complexele imunocirculante ar putea lua naștere ca urmare a acțiunii toxicelor asupra proteinelor circulante, pe care le transformă în antigene. În plus, toxicele absorbite ar putea exercita o acțiune citolitică cronică asupra celulelor tubulare renale ; astfel s-ar forma antigene tubulare, anticorpi și complexe imune circulante, mecanismul fiind asemănător celui din glomerulonefrita experimentală Heymann. Aceste ipoteze nu sînt încă verificate.

## Retenția urinară și uretero-cistita acută

Majoritatea medicamentelor tranchilizante, fenotiazinele, antidepresivele triciclice și altele, produc disfuncții ale organelor comandate de sistemul nervos vegetativ, inclusiv ale vezicii urinare, prin efectele lor anticolinergice. Gradul de disfuncție a detrusorului vezical variază de la individ la individ, în raport cu doza și durata tratamentului. Astfel, la unii bolnavi nu apare disfuncție vezicală după ingestia de cantități mari de clorpromazină sau perfenazină, ingerate timp de 10 zile, în timp ce la alții, retenția acută de urină poate surveni după ingestia a 200 mg torazină/zi, timp de două săptămîni. Simptomul principal al disfuncției vezicale constă în golirea incompletă a vezicii. Bolnavii urinează rar și întîmpină dificultăți la micțiune dimineața (Merrill și Markland, 1972). În cazuri mai rare, se produce retenție urinară, infecție urinară, însoțite de disurie și polakiurie. Retenția urinară este deseori întîlnită în comele toxice și îndeosebi în intoxicațiile acute cu substanțe deprimante ale sistemului nervos central. Diagnosticul nu comportă dificultăți în cazurile în care globul vezical este evident. Am întîlnit cazuri, la femei, în care distensia vezicii urinare a permis formarea unui glob vezical confundabil cu o sarcină în luna a cincea. În asemenea cazuri, tratamentul constă în cateterizarea vezicii urinare, cu sau fără lăsarea sondei pe loc. Cînd vezica urinară nu-și reia

Scanned with OKEN Scanner

funcţia nici după ieşirea din comă, sonda poate rămîne pe loc mai multe zile, dar în acest caz trebuie prevenită infecţia, prin instilaţii repetate cu soluţie de neomicină 5%. Pentru reluarea funcţiei detrusorului vezical se recomandă administrarea a 100—400 mg de Bethanechol (Mycholine). Inflamaţia şi ulceraţia mucoasei ureterale şi a celei vezicale (uretero-cistita acută) se întîlneşte frecvent în intoxicaţiile acute cu anilină, săruri de bariu, cantaridină, bisulfură de carbon, cloraţi, cromaţi, crezol, lizol, clorură mercurică şi altele. Sindromul clinic se manifestă prin micţiuni dureroase şi frecvente. Tratamentul constă în administrarea de antispastice şi antibiotice (pentru prevenirea infecţiilor). Uretero-cistita acută este rar întîlnită în practică.

## Bibliografie


ABEL, R. M. şi colab. — *New. Engl. J. med.*, 1973, 288, 695.

ADLER, S., SEGAL, D. P. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1971, 262, 109.

ANTHONISEN, P. şi colab. — *Acta med. scand.*, 1968, 496 (sup.), 14.

BALDWIN, D. S. şi colab. — *New. Engl. J. med.*, 1968, 279, 1 245.

BEIRNE, G. J., BRENNAN, J. T. — *Arch. environm. Hlth.*, 1972, 25, 365.

BISMUTH, C. şi colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, 6, 3 549.

CHEIGH, J. S. — *Amer. J. Med.*, 1977, 62, 555.

COLES, G. A. şi colab. — *Postgrad med. J.*, 1969, 45, 170.

CORDONNIER, D., MULLER, J. M. — *Lancet*, 1972, 2, 1 364.

CUPPAGE, F. E., TATE, A. — *Amer. J. Path.*, 1967, 51, 405.

CUPPAGE, F. E. şi colab. — *Lab. Invest.*, 1972, 26, 122.

DÉROT, M. şi colab. — *J. Urol. Néphrol.*, 1963, 69, 407.

DUDRICK, S. J. şi colab. — *Surgery*, 1970, 68, 180.

FILLASTRE, J. P. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1973, 2, 396.

GABOW, P. A. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 235, 2 517.

GREENBERG, L. H., MORMARY, H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 195, 827.

GROSSMAN, R. A. şi colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 807.

HAGNEVIK, K. şi colab. — *Lancet*, 1974, 1, 75.

HALL, J. W. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 515.

HARMAN, J. W. — *J. Path.*, 1971, 104, 119.

HOCKEN, A. G., BRADSHAW, G. — *Brit. J. industr. Med.*, 1970, 27, 56.

KAHN, T., STEIN, R. M. — *Lancet*, 1972, 1, 498.

KLAVIS, G., DROMMER, N. — *Arch. Toxik.*, 1970, 26, 40.

KLEINKNECHT, D. şi colab. — *Lancet*, 1972, 1, 1 238.

KORSTEN, M. A. şi colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 386.

KUNIN, C. M. — *Ann. intern. Med.*, 1967, 67, 151.

KUNTZ, E. — *Klin. Wschr.*, 1962, 40, 830.

LAGRUE, G. şi colab. — *J. Urol. Néphrol.*, 1977, 83, 323.

LAKSHMINARAYAN, S. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1973, 2, 282.

LEVINSKI, N. G., ALEXANDER, E. A. — Acute Renal Failure în : The Kidney (sub red. Brenner, B. M. şi Rector, F. C., Jr.), Saunders Company W. B., Philadelphia, 1976.

LINTON, A. L. şi colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1972, 107, 414.

LUBASH, G. D. şi colab. — *Arch. intern. Med.*, 1964, 114, 530.

MacLEAN, D. şi colab. — *Lancet*, 1968, 2, 849.

MAHER, J. F. — Toxic Nephropathy în : The Kidney (sub red. Brenner, B. M. şi Rector, F. C., Jr.), Saunders Company W. B., Philadelphia, 1976.

MANASIA, M. şi colab. — *Igiena (Buc.)*, 1976, 25, 147.

MĂNESCU, N. şi colab. — *Pneumoftiziol. (Buc.)*, 1975, 24, 35.

MERRILL, D. C., MARKLAND, C. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 107, 769.

MITCHELL, J. R. şi colab. — *Amer. J. Med.*, 1977, 62, 518.

MUEHRCKE, R. C. — Acute Renal Failure. Diagnosis and Management, Mosby Company C. V., St. Louis, 1969.

NEUWIRTOVÁ, R. şi colab. — *Acta med. scand.*, 1961, 170, 535.




Scanned with OKEN Scanner

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL SINDROAMELOR HEMATOLOGICE

Unele substanţe toxice produc tulburări hematologice, prin acţiunea lor directă sau indirectă asupra hemoglobinei, elementelor sanguine circulante sau asupra procesului hematoformator. Principalele sindroame clinice întîlnite în practica toxicologică sînt : methemoglobinemia acută toxică, anemia hemolitică acută toxică şi insuficienţa medulară acută toxică.

## Methemoglobinemia acută toxică

Methemoglobinemia este un sindrom clinico-biologic caracterizat în esenţă prin creşterea cantităţii de hemoglobină peste 1% (Beutler, 1977), iar după alţi autori, peste 2% (Frejaville, 1969). Methemoglobina (MetHb) este o hemoglobină oxidată, în care fierul apare în forma ferică ($HbFe^{+++}OH$) ; întrucît nu are proprietatea de a se combina cu oxigenul, e lipsită de valoare în procesul respiraţiei. MetHb este un pigment brun — în mediu acid şi roşu — în mediu alcalin. Spectrul de absorbţie, caracteristic şi diferit de al hemoglobinei, are în plus bandă de absorbţie în roşu. Methemoglobinemia poate fi congenitală sau cîştigată. Methemoglobinemia congenitală apare ca urmare a deficitului ereditar de NADH-diaforază sau prin hemoglobinopatii. Methemoglobinemia prin deficit de NADH-diaforază se caracterizează prin concentraţia crescută de methemoglobină din sînge, în absenţa administrării de droguri şi în absenţa oricăror anomalii ale părţii globinice (proteice) a hemoglobinei. Spre deosebire de aceasta, methemoglobinemia din hemoglobinopatii apare la bolnavii cu hemoglobină M (este alterată partea proteică a hemoglobinei). Methemoglobinemia cîştigată este produsă de diferite droguri sau substanţe chimice, prin oxidarea hemoglobinei normale.

**Etiopatogenia.** Sub influenţa oxigenului molecular, hemoglobina adultului normal este susceptibilă de a fi oxidată *in vivo* fie în oxihemoglobină reversibilă, fie în methemoglobină. Oxidarea permanentă a hemoglobinei în methemoglobină este un fenomen normal, fiziologic, iar proporţia de methemoglobină nu depăşeşte 2% din totalul hemoglobinei oxidate, datorită unei reacţii biochimice, cuplată cu glicoliza (fig. 11—1). Reducerea methemoglobinei din hematii se realizează printr-un sistem

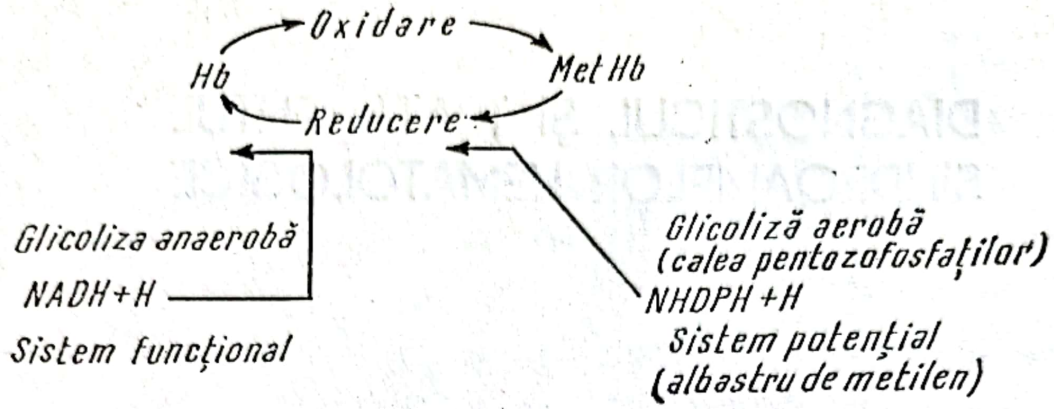


*Fig. 11—1* — Cuplarea oxidării și reducerii hemoglobinei cu glicoliza (după Frejaville, 1969).

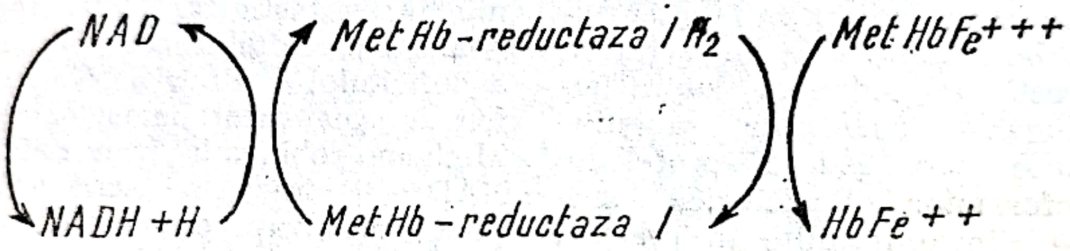


*Fig. 11—2* — Reducerea methemoglobinei sub acțiunea methemoglobinreductazei I.

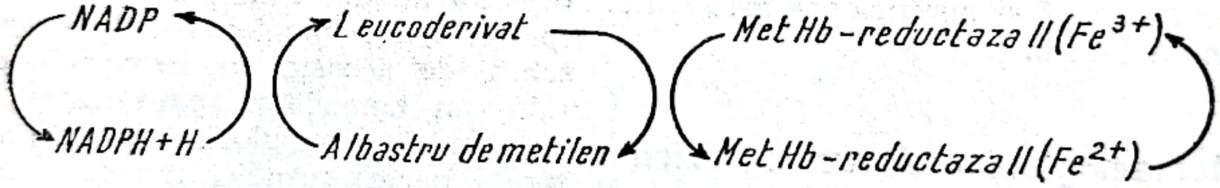


*Fig. 11—3* — Reducerea methemoglobinei sub acțiunea methemoglobinreductazei II.

enzimatic NADH-dependent, respectiv methemoglobin-reductaza I, numită și NADH-diaforaza (fig. 11—2). Acest sistem enzimatic transformă fierul methemoglobinei din $Fe^{+++}$ în $Fe^{++}$, cu ajutorul NADH generat în cursul glicolizei (fig. 11—1). La reacțiile de reducere enzimatică a methemoglobinei participă și citocromul $b_5$. O mică parte din methemoglobină este redusă, prin mecanisme auxiliare, de acidul ascorbic și de glutation. Globulele roșii mai conțin un sistem enzimatic NADPH-dependent, respectiv methemoglobin-reductaza II, care reduce methemoglobina numai în prezența unui transportor artificial de electroni, ca de exemplu albastrul de metilen (fig. 11—3). Formarea methemoglobinei, care este — așa cum s-a arătat — un proces fiziologic, poate fi accelerată prin intervenția multor substanțe toxice exogene și medicamente, din care o parte sînt incluse în tabelul 11—1. Acțiunea methemoglobinizantă a unor medicamente este mai evidentă la nou-născuți, la care NADH-diaforaza, enzima reductoare, se găsește în cantități mai mici (Ross, 1963). În asemenea cazuri, mecanismul methemoglobine-

*Tabelul 11—1*

**Substanţe toxice methemoglobinizante**

| | |
|---|---|
| 1 Acetanilida | 16 Hidrazina |
| 2 Albastrul de metilen | 17 Hidrogenul arseniat |
| 3 Anilina | 18 Lingocaina |
| 4 Benzocaina | 19 Metiltoluidina |
| 5 Chinoleina | 20 Nitraţii (bismut, amoniu etc.) |
| 6 Cloratul de potasiu | 21 Nitriţii (potasiu, sodiu etc.) |
| 7 Cloratul de sodiu | 22 Nitrobenzenul |
| 8 Clorbenzenul | 23 Nitroglicerina |
| 9 Clorochina | 24 Nivachina |
| 10 Dimetiltoluidina | 25 Ortotoluidina |
| 11 Dinitrobenzenii | 26 Primachina |
| 12 Fenacetina | 27 Resorcinolul |
| 13 Fenilhidrazina | 28 Sulfonamidele |
| 14 Fericianura de potasiu | 29 Toluidina |
| 15 Fluoresceina | 30 Xilocaina |

miei este dublu : deficitul de methemoglobin-reductază şi accelerarea procesului de formare a methemoglobinei. Fenomenul apare evident, după ingestia de apă contaminată cu nitraţi, care provoacă methemoglobinemie mai mult la nou-născut decît la adult. Nitraţii din apa potabilă sînt reduşi în nitriţi, sub acţiunea bacteriilor intestinale. La rîndul lor, nitriţii provoacă methemoglobinemie. Indivizii cu deficit de NADH-diaforază nu prezintă semne clinice de methemoglobinemie. Dar administrarea la aceştia de medicamente uşor methemoglobinizante (clorochină, primachină, sulfamide etc.) determină methemoglobinemia evidentă din punct de vedere clinic (West şi colab., 1967). Methemoglobinemiile toxice răspund la tratamentul cu albastru de metilen numai dacă bolnavul nu are o tară biochimică, tară care să afecteze calea pentozofosfaţilor (fig. 11—1).

**Simptome şi semne.** Semnul clinic dominant este cianoza albastră-cenuşie sau de culoarea ardeziei, a tegumentelor şi mucoaselor, care apare mai evidentă la nivelul buzelor, unghiilor şi mucoasei boltei palatului. Intensitatea cianozei este proporţională cu concentraţia methemoglobinei din sîngele circulant. Cianoza variază ca intensitate de la o uşoară tentă cianotică a buzelor şi unghiilor pînă la cianoza generalizată intensă. De asemenea, simptomatologia clinică este cu atît mai accentuată, cu cît concentraţia methemoglobinei este mai mare. Cînd concentraţia MetHb în sînge atinge 30—40%, bolnavul prezintă cefalee, ameţeli, stare de slăbiciune şi dispnee. La concentraţii mai mari, care ating 60%, bolnavul prezintă obnubilare, deprimare a centrului respirator, cu insuficienţă respiratorie pulmonară şi tisulară şi cianoză generalizată. Cînd concentraţia MetHb depăşeşte 60—70% din totalul hemoglobinei, apar colapsul vascular, coma şi moartea (Beutler, 1977). Stabilirea diagnosticului de methemoglobinemie se face pe baza anamnezei, cianozei, simptomelor şi semnelor de hipoxie şi anoxie cerebrală. Cînd cunoaştem toxicul în cauză, dozarea spectrofotometrică a MetHb nu este necesară decît în rare cazuri. Diagnosticul diferenţial comportă excluderea altor afecţiuni care provoacă cianoză intensă. Cînd methemoglobinemia se asociază cu hemoliza intravasculară, intoxicaţia poate evolua către necroză tubulară cu insuficienţă renală acută cu prognostic rezervat.

**Tratamentul.** În formele uşoare, în care concentraţia methemoglobinei, deductibilă după gradul cianozei şi absenţa semnelor clinice subiective este de numai 20—30%, nu este nevoie de nici un fel de tratament, deoarece MetHb formată, în condiţiile

Scanned with OKEN Scanner

în care toxicul a încetat să mai acţioneze asupra sîngelui, se retransformă în hemoglobină normală, pe căile enzimatice naturale, în 2—3 zile. În formele medii şi severe, tratamentul methemoglobinemiei constă în administrarea intravenoasă de albastru de metilen, a cărui acţiune reductoare este foarte rapidă. Se foloseşte soluţia 1%, în doză de 1—7 mg/kg. Se începe cu 1 mg/kg, iar dacă fenomenele clinice nu dispar, dacă cianoza nu se reduce, se repetă după o oră, o doză de 2 mg/kg. Doza se introduce în 500 ml ser glucozat izotonic, care se perfuzează intravenos, timp de o oră. Dacă nici această doză nu este suficientă, repetăm administrarea pînă la doza totală de 7 mg/kg. Dozele mai mari sînt contraindicate deoarece produc vărsături, diaree, dureri toracice, confuzie mintală, hipersudoraţie şi, după cîteva zile de administrare a substanţei, anemie hemolitică. Albastrul de metilen este total contraindicat la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, la care antidotul nu numai că nu reduce methemoglobinemia, ci declanşează un episod de anemie hemolitică acută (Rosen şi colab., 1971). Un alt mijloc terapeutic este tionina, administrată intramuscular sau intravenos, în doză de 20—40 mg (1—2 fiole Helthion), care se repetă la nevoie de 2—3 ori în 24 de ore. Vitamina C, administrată intravenos în doză de 1—3 g, este ineficace în cazurile de gravitate medie şi grave. În cazurile grave de methemoglobinemie, ca şi în cele asociate cu hemoliză intravasculară, în care hematocritul este inferior cifrei de 25%, este indicată exsanguinotransfuzia de urgenţă (Fréjaville, 1969) şi oxigenoterapia hiperbară. Bolnavii trebuie supravegheaţi nu numai din punct de vedere hematologic, ci şi din punct de vedere al funcţiei renale. În cazurile de insuficienţă renală acută, este indicată hemodializa (capitolul 10).

## Anemia hemolitică acută

Dintre anemiile hemolitice, cele provocate de medicamente şi substanţe chimice exogene sînt, după unii autori (Millar şi colab., 1972), cele mai frecvente.

**Etiopatogenia.** O serie de substanţe exogene, îndeosebi medicamente, produc hemoliză intravasculară la subiecţii care au un defect congenital de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (tabelul 11—2) sau glutationreductază sau de alte enzime.

*Tabelul 11—2*

**Substanţe exogene care produc hemoliză subiecţilor cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază în globulele roşii**

| | |
|---|---|
| 1 Acetanilida | 10 Fenilhidrazina |
| 2 Acetofenetidina (fenacetina) | 11 Furazolidina |
| 3 Acidul acetilsalicilic | 12 N-acetilsulfamida |
| 4 Acidul ascorbic (în doză masivă) | 13 Naftalena |
| 5 Acidul nalidixic | 14 Nitrofurantoina |
| 6 Acidul paraaminosalicilic | 15 Primachina |
| 7 Albastrul de metilen | 16 Salicilazosulfapiridina |
| 8 Cloramfenicolul | 17 Sulfametoxipiridazina |
| 9 Difenilsulfona | 18 Sulfanilamida |
| | 19 Sulfapiridina |
| | 20 Tiazosulfona |

Alte substanţe toxice (tabelul 11—3) produc hemoliză intravasculară, acţionînd direct asupra hematiilor, la subiecţii care nu au nici un deficit enzimatic eritrocitar. Substanţele toxice din tabelul 11—2 sau cea mai

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 11—3*

**Substanţe toxice hemolizante**

| | |
|---|---|
| 1 Acetanilida | 16 Hidrochinona |
| 2 Anilina | 17 Lecitina |
| 3 Antimoniul | 18 Metilcloridul |
| 4 Arsina (hidrogenul arseniat) | 19 Mezantoina |
| | 20 Naftalena |
| 5 Bromatul de potasiu | 21 Nitriţii |
| | 22 Plumbul |
| 6 Benzenul | 23 Resorcina |
| 7 Cloratul de potasiu | 24 Sulfonamidele |
| 8 Cloratul de sodiu | 25 Sulfonele |
| 9 Clorura de metil | 26 Toluenul |
| 10 Cloroformul | 27 Tribrommetanolul |
| 11 Cuprul | 28 Trinitrobenzenul |
| 12 Dinitrobenzenii | 29 Trinitrotoluenul |
| 13 Fenacetina | 30 Nitrobenzenul |
| 14 Fenilhidrazina | 31 Zincetilenbisditiocarbamatul |
| 15 Fenolul | |

*Tabelul 11—4*

**Medicamente care produc anemii hemolitice imunoalergice**

| | |
|---|---|
| 1 Acidul flufenamic | 12 Fenacetina |
| 2 Acidul mefenamic | 13 Fenilbutazona |
| 3 Acidul paraaminosalicilic | 14 Indometacina |
| | 15 Izoniazida |
| 4 Alfametildopa | 16 L-dopa |
| 5 Cefalosporinele | 17 Melfalanul |
| 6 Chinidina | 18 Metadona |
| 7 Chinina | 19 Penicilina |
| 8 Clordiazepoxidul | 20 Rifampicina |
| 9 Clorpromazina | 21 Stibofenul |
| 10 Clorpropamida | 22 Sulfamidele |
| 11 Difenilhidantoina | 23 Tolbutamida |

mare parte dintre ele, absorbite în doze mari, pot produce hemoliză chiar la subiecţii fără deficit congenital de glucozo-6-fosfatdehidrogenază. De aceea, unii autori (Beutler, 1977) consideră că mecanismul hemolizei toxice a hematiilor normale ar fi acelaşi cu cel întîlnit la subiecţii cu defecte enzimatice intrinsece. O parte din substanţele din tabelul 11—3, ca benzenul, toluenul, dinitrobenzenii, cloroformul şi altele, sînt toxice de membrană, acţionînd asupra grupărilor polare ale structurilor lipidice. O altă parte sînt toxice methemoglobinizante (tabelul 11—1), care, printr-un mecanism de oxidoreducere, transformă hemoglobina în methemoglobină, producînd, în acelaşi timp, şi hemoliză, mai ales la persoanele care prezintă un defect congenital de glutationreductază sau de glucozo-6-fosfatdehidrogenază. O serie de medicamente (tabelul 11—4) produc hemoliză acută prin mecanisme imunoalergice, în care globulul roşu este sediul reacţiei dirijate către un antigen extraeritrocitar medicamentos. Se disting cel puţin două tipuri de mecanisme imunoalergice (Swisher şi Burka, 1977; Varet, 1978). Primul tip constă în fixarea solidă a antigenului la membrana globulului roşu. El este exemplificat de hemoliza imunoalergică la penicilină, în care anticorpii antipenicilină se fixează pe globulele roşii prin intermediul antibioticului. Hemoliza se petrece intratisular, este în general progresivă, iar testul Coombs direct pune în evidenţă un anticorp, de regulă, IgG. Al doilea tip constă în formarea în plasmă a unui complex antigen-anticorp, unde antigenul este medicamentul în cauză. Acest complex antigen-anticorp se fixează pe globulul roşu, în general, cu fixare de complement. Hemoliza se desfăşoară intravascular şi, de cele mai multe ori, brutal. Testul Coombs direct este, obişnuit, pozitiv, de tip complement (testul poate fi şi negativ). Prototipul unui asemenea mecanism este reprezentat de hemoliza acută imunoalergică după administrarea de chinină sau chinidină. În acest tip de mecanism imunoalergic, reacţia este mediată de anticorpi din clasa IgM.

Scanned with OKEN Scanner

**Diagnosticul.** Anemia hemolitică indusă de substanţe exogene, la subiecţii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, se instalează la 1—3 zile de la administrarea drogului. În globulele roşii apar corpi Heinz, iar concentraţia hemoglobinei scade rapid. Pe măsură ce hemoliza progresează, corpii Heinz dispar din circulaţie, datorită probabil îndepărtării lor şi a hematiilor care-i conţin, de către splină. În cazurile severe, bolnavii pot prezenta dureri abdominale sau la nivelul spatelui. Urina se închide la culoare, devenind aproape neagră. În decurs de 4—6 zile, reticulocitoza creşte. Nu se constată tendinţă la sîngerări. Anemia hemolitică provocată de substanţe care acţionează direct asupra globulului roşu, ca de exemplu cea din intoxicaţia cu arsină, determină o deglobulizare acută, care poate să ducă la o scădere a hemoglobinei pînă la 4—5 g/100 ml. Tabloul hematologic arată modificări de anemie hemolitică regenerativă, cu reticulocitoză mare (poate ajunge pînă la 50—70%). În intoxicaţia cu clorat de sodiu sau de potasiu se produce methemoglobinemie şi anemie hemolitică cu corpi Heinz. Semnul hematologic principal al anemiei hemolitice din intoxicaţia cu fenacetină este prezenţa de eritrocite fragmentate sau crenelate, la care se adaugă prezenţa de corpi Heinz şi sulfhemoglobinemie (Millar şi colab., 1972). Anemiile hemolitice medicamentoase prin mecanisme imunoalergice sînt de obicei uşoare sau moderate. În unele cazuri, bolnavii prezintă tendinţă la hemoragii, datorită trombocitopeniei, produsă prin acelaşi mecanism. Diagnosticul anemiei hemolitice imunoalergice comportă efectuarea de teste imunologice.

**Tratamentul** constă în primul rînd în îndepărtarea toxicelor responsabile de hemoliza intravasculară. Cînd anemia hemolitică acută este severă, devine necesară transfuzia de sînge izogrup, unică sau repetată, şi oxigenoterapia. Cînd hemoliza este produsă de un toxic methemoglobinizant, se aplică măsurile terapeutice expuse la methemoglobinemie, pe lîngă cele care au drept scop corectarea anemiei hemolitice. În cazurile cu gravitate extremă, se impune exsanguinotransfuzia. Anemiile hemolitice medicamentoase prin mecanism imunoalergic pot beneficia de corticoterapie (Swisher şi Burka, 1977). Se administrează prednison, în doză de 1 mg/kg, timp de 10—15 zile sau alte preparate cortizonice, în doze echivalente. În formele uşoare de anemie hemolitică medicamentoasă imunoalergică, este suficientă uneori numai întreruperea administrării medicamentului incriminat în producerea hipersensibilizării bolnavului.

## Anemia aplastică toxică

Printre cauzele care provoacă anemia aplastică sau pancitopenia, se numără şi intoxicaţiile acute şi cronice cu substanţe exogene, ca şi acţiunea unor droguri asupra măduvei osoase hematogene. Anemia aplastică, numită şi anemie refractară primară, este o tulburare hematologică gravă, care se caracterizează prin anemie severă, însoţită de granulocitopenie şi trombocitopenie, ca rezultat al reducerii ţesutului hematopoietic şi înlocuirii acestuia cu ţesut grăsos.

**Etiopatogenia.** Dintre medicamentele şi substanţele chimice exogene, cloramfenicolul şi benzenul sînt cel

Scanned with OKEN Scanner

mai bine cunoscute toxice medulare. În anul 1952 au fost comunicate primele cazuri de anemie aplastică după tratamentul cu cloramfenicol (Dameshek, 1952). De atunci, au fost comunicate sute de cazuri care atestă periculozitatea potenţială a acestui antibiotic (Best, 1967 ; Polak şi colab., 1972). De aceea, actualmente acest antibiotic se foloseşte cu precauţie, deşi riscul real de anemie aplastică fatală, la cei trataţi cu cloramfenicol, este de 1 : 20 000—30 000. Aplazia medulară este precedată de creşterea sideremiei, scăderea reticulocitozei şi vacuolizarea celulelor măduvei osoase. Nu se cunoaşte cu precizie mecanismul prin care cloramfenicolul produce anemia aplastică. Benzenul poate acţiona asupra tuturor seriilor hematopoietice, simultan sau succesiv, uneori numai asupra uneia sau alteia dintre ele. Din tulburările hematopoietice pe care le provoacă rezultă o multitudine de tulburări hematologice, care pot evolua între diferite forme de aplazie sau hiperplazie medulară şi numeroase stadii intermediare : pancitopenia prin hipoplazie medulară sau prin hiperplazie medulară ineficace, anemie hemolitică, hiperplazie medulară, metaplazie mieloidă, limfopenie, reacţii leucemoide sau adevărate leucemii. Dintre toate acestea, pancitopenia este cea mai frecventă (Erslev, 1977). Acţiunea toxică a benzenului este exercitată, mai ales de către metaboliţii săi fenolici, asupra acizilor nucleici din celula primordială hematopoietică omnipotentă sau din celulele-*stem*, alterînd diviziunea, maturaţia şi citodiabaza tuturor seriilor mielogene (Ţurcanu, 1978). Acţiunea toxică a benzenului asupra mitogenezei se exercită printr-un mecanism similar cu cel al colchicinei şi al radiomimeticelor. În cele mai multe cazuri, hipoplazia medulară se instalează la scurt timp după expunerea la toxic, fiind strîns legată de durata expunerii şi cantitatea de toxic absorbită. Un număr important de substanţe chimice înrudite structural cu benzenul, folosite în industrie şi în agricultură, pot produce anemie aplastică. Printre acestea, se numără DDT, lindanul (Loge, 1965) şi trinitrotoluenul (Crawford, 1954). În tabelul 11—5 sînt cuprinse principalele droguri care pot provoca, prin mecanisme diferite, anemie aplastică (Erslev, 1977). După cum se vede,

*Tabelul 11—5*

**Principalele droguri care pot provoca anemie aplastică**

| | |
|---|---|
| 1 Acetofenetidina (fenacetina) | 27 Metildopa |
| 2 Acetazolamida | 28 Metilfenilhidantoina |
| 3 Acidul acetilacetic | 29 Metiltiouracilul |
| 4 Amodiachina hidroclorică | 30 Metilmazolul |
| 5 Amfotericina B | 31 Oxifenbutazona |
| 6 Aurul (sărurile) | 32 Penicilina |
| 7 Carbamazepina | 33 Piperacetazina |
| 8 Carbimazolul | 34 Pirilamin-malatul |
| 9 Chinidina | 35 Pirimetamina |
| 10 Cloramfenicolul | 36 Potasiul perclorat |
| 11 Clordiazepoxidul | 37 Primidona |
| 12 Clorfeniramina | 38 Proclorperazina |
| 13 Clorotiazida | 39 Propiltiouracilul |
| 14 Clorpromazina | 40 Quinacrina hidroclorică |
| 15 Clorpropamida | 41 Salicilamida |
| 16 Colchicina | 42 Streptomicina |
| 17 Difenilhidantoina sodică | 43 Sulfadimetoxina |
| 18 Fenacemida | 44 Sulfafenazolul |
| 19 Fenantoina | 45 Sulfametoxipiridazina |
| 20 Fenilbutazona | 46 Sulfatiazolul |
| 21 Flucitozina | 47 Sulfizoxazolul |
| 22 Indometacina | 48 Sulfonamidele |
| 23 Litiul (sărurile) | 49 Tiacetazona |
| 24 Mepazina | 50 Tiociamatul |
| 25 Meprobamatul | 51 Tolbutamida |
| 26 Meticilina | 52 Trimetadiona |

Scanned with OKEN Scanner

o serie de medicamente considerate ca inofensive, ca de exemplu aspirina, pot provoca anemie aplastică (Wijnja și colab., 1966). Într-un studiu efectuat pe 84 de cazuri de intoxicații cu conchicină, Bismuth și colab. (1977) au constatat decesul a 11 bolnavi, în primele 72 de ore de evoluție. Printre cei 73 de supraviețuitori, 20 au prezentat, între a treia și a șasea zi, aplazie medulară, care a durat 4 zile. Doza medie ingerată de acești bolnavi a fost de 0,5—0,8 mg/kg. Relativ recent au fost comunicate cazuri de aplazie medulară cu evoluție fatală, după tratamentul cu izoniazidă (Baran și colab., 1973), carbonat de litiu (Hussain și colab., 1973), compuși cu aur și alte medicamente.

**Simptome și semne.** Principalele simptome și semne clinice ale pancitopeniei manifeste sînt : stare de slăbiciune și de oboseală, din cauza anemiei ; febră și infecții, din cauza neutropeniei ; purpură sau epistaxis, din cauza trombocitopeniei. Examenul clinic obiectiv poate pune în evidență paloare, purpură și gingivoragii. În formele avansate, apar leziuni inflamatorii în jurul gurii. Mielograma relevă o măduvă săracă în celule, dintre care majoritatea sînt limfocite sau celule reticulare. În rest, se constată grăsime din abundență și țesut fribros. În aplaziile severe, încercările de a obține material medular prin puncții aspiratoare nu reușesc, așa încît trebuie să se recurgă la biopsie medulară și la studiul amprentelor sau secțiunilor executate din materialul astfel obținut. Multe cavități ale tramei reticulare apar goale. În sîngele periferic se constată pancitopenia caracteristică, variabilă de la un caz la altul și, la același bolnav, de la o perioadă de evoluție la alta. Anemia este severă (sub 2 000 000 eritrocite/mm$^3$), iar semnele de regenerare eritrocitară (policromatofilia și reticulocitoza) lipsesc. Granulocitopenia este importantă, numărul de leucocite scăzînd sub 1 500 sau mai puțin (chiar sub 200/mm$^3$). Limfocitoza, care este întotdeauna prezentă, este relativă, prin scăderea numărului de granulocite (poate fi și absolută). Trombocitopenia este variabilă. Sideremia crește, putînd fi primul semn de anemie aplastică, ca de exemplu în intoxicația cu cloramfenicol.

**Tratamentul.** Măsura terapeutică esențială este scoaterea bolnavului din mediul toxic sau întreruperea administrării medicamentului incriminat a fi cauza aplaziei medulare. Infecțiile cutanate trebuie prevenite prin folosirea de săpunuri antiseptice, iar riscul hemoragiilor, prin evitarea injecțiilor intramusculare, folosirea mașinii de ras electrice și a periuțelor de dinți cu peri mai puțin duri. În cazurile severe, se trece la tratamentul de substituție prin transfuzii de sînge, pentru corectarea stării de hipoxemie. Transfuziile trebuie făcute la intervale și cu cantități de sînge care să mențină nivelul hemoglobinei la 8—9 g Hb/100 ml sînge (sau un hematocrit de 30—35%). Transfuziile de sînge se fac numai în scopul corectării parțiale a anemiei ; tentativa de a corecta leucopenia sau trombocitopenia cu transfuzii de sînge este inutilă și deseori periculoasă, deoarece după cîteva transfuzii pot apărea anticorpi antileucocitari și antitrombocitari, care agravează leucopenia și trombocitopenia. Prevenirea și tratamentul hemoragiilor se face prin transfuzia de trombocite, în așa fel încît trombocitemia să fie men-

Scanned with OKEN Scanner

ţinută la un nivel de peste 20 000 de trombocite/mm$^3$. Trebuie reţinut faptul că transfuzia repetată de trombocite determină apariţia de anticorpi antitrombocitari. Corectarea granulocitopeniei, prin transfuzia de leucocite concentrate, nu dă rezultate din cauza duratei scurte a mediei de viaţă a acestora. Infecţiile pot fi stăpînite prin antibioterapie masivă cu antibiotice cu spectru larg, folosindu-se asociaţii ca : gentamicină cu cefalotină sau ampicilină, dacă sensibilitatea germenului izolat din produsele biologice (sînge, urină, exsudat faringian, puroi din leziunile cutanate) nu indică alte antibiotice. Pentru sterilizarea intestinului poate fi folosită neomicina, polimixina, vancomicina şi stamicina. În ceea ce priveşte corticoterapia, unii autori (Vincent şi De Gruchy, 1967) o consideră eficace, iar alţii (Li şi colab., 1972), fără nici o valoare, chiar contraindicată. După Erslev (1977), terapia cortizonică trebuie oricum încercată în anemia aplastică, timp de cel puţin 2—4 săptămîni. Chiar dacă nu au efect asupra hematopoiezei, corticosteroizii scad fragilitatea vasculară, hemoragiile trombocitopenice şi reduc intensitatea reacţiei febrile (care nu răspunde la antibioterapie). Cantităţile mai mari de 20 mg prednison/zi sau echivalente din alte preparate trebuie folosite cu grijă pentru a se evita hemoragiile gastrointestinale, la care sînt în mod deosebit predispuşi bolnavii cu anemie aplastică. Terapia mielostimulatoare încercată pînă în prezent cuprinde un număr important de mijloace terapeutice, printre care extractul de măduvă osoasă galbenă, fierul, vitamina $B_{12}$, corticoizii şi androgenii. Dintre acestea, se pare că androgenii au o oarecare eficacitate (Shahidi şi Diamond, 1961 ; Allen şi colab., 1968). Au fost încercate preparatele orale de testosteron sintetic, ca oximetolona, în doză de 3—5 mg/zi, şi preparate pentru uz intramuscular, ca nandrolon-decanoatul, în doză de 3—5 mg/kg, o dată pe săptămînă ; injecţiile intramusculare pot determina însă hematoame la bolnavii cu trombocitopenie marcată. Durata tratamentului trebuie să fie de cel puţin 3—4 săptămîni (Erslev, 1977). Dintre fenomenele secundare ale acestei terapii, reamintim acneea, retenţia de apă şi sare şi icterul colestatic. Rezultatele sînt inconstante.

## Agranulocitoza

Agranulocitoza toxică se referă numai la cazurile în care tulburarea hematologică de bază este scăderea accentuată a granulocitelor din sînge şi în care seriile eritrocitară şi trombocitară rămîn normale sau aproape normale. Uneori, însă, există o scădere şi a celorlalte tipuri de leucocite, dar scăderea granulocitelor din sîngele periferic constituie tulburarea hematologică esenţială prezentă în toate cazurile.

**Etiopatogenia.** Scăderea leucocitelor din sînge poate fi provocată de numeroase medicamente şi substanţe chimice, dar numai un număr redus dintre acestea provoacă agranulocitoză, adică scăderea selectivă a granulocitelor. În raport cu reproductivitatea fenomenelor, drogurile şi substanţele toxice exogene se împart în două categorii. Un număr restrîns dintre acestea produc granulocitopenie sau agranulocitoză — întotdeauna şi la toţi subiecţii, cînd doza administrată este suficientă. În acest grup de substanţe intră medi-

camentele cu acțiune citostatică (tabelul 11—6), unele medicamente fără acțiune citostatică (cloramfenicolul, rifampicina, ristocetina) și unele substanțe toxice exogene, ca benzenul (Vigliani și Saita, 1964), etanolul (Liu, 1973) și oxidul de azot (Parkbrook, 1967). Multe dintre medicamentele citostatice anticanceroase produc leziuni ale măduvei hematopoietice, prin întreruperea sintezei de ADN (Cionga și Avram, 1978). altele împiedică mitoza (Vincristina, Vinblastina) sau blochează biosinteza proteică (Puromicina). Variația ciclică a numărului de neutrofile, după administrarea unor agenți chimioterapeutici, sugerează o tulburare a mecanismului de *feed-back*. Cloramfenicolul poate produce agranulocitoză fără anemie și trombocitopenie, numai în cazuri excepționale. Benzenul inhibă măduva hematopoietică pe toate liniile, dar în 7% din cazurile de expunere cronică, bolnavii pot prezenta numai leucopenie. Neutropenia alcoolică este excepțional de rară. Cea de-a doua categorie de substanțe chimice, în majoritate medicamente (tabelul 11—7), provoacă pancitopenie sau numai leucopenie sau/și trombocitopenie, unui număr foarte redus din totalul persoanelor cărora li se administrează. Drogul acționează sau nu paralel cu mărimea dozei, dar constant cu gradul de sensibilitate a celor expuși. Medicamentele din tabelul 11—7 produc neutropenie sau agranulocitoză prin mecanisme care diferă de la un grup de substanțe la altul. Derivații de fenotiazină care sînt implicați mai frecvent în etiologia granulocitopeniei decît alte droguri, ar acționa prin inhibiția sintezei de ADN în precursorii granulocitari din măduvă (Pisciota, 1969). Prin același mecanism ar acționa și alte medicamente, ca unele sulfamide, tiouracilul și anticonvulsivantele. Dar și în aceste cazuri, accidentele nu se produc la toți indivizii, ci numai la cei sensibilizați. În cazul piramidonului și al multor altor medicamente, granulocitopenia se produce printr-un mecanism imunoalergic, pentru care pledează mai multe fapte, printre care depistarea de leucoaglutinine în numeroase cazuri de agranulocitoză la medicament, considerate responsabile de distrugerea neutrofilelor circulante. Se consideră că medicamentul, care joacă rol de haptenă, formează cu neutrofilul un complex antigenic, care induce formarea de anticorpi cu caracter de aglutinare împotriva neutrofilelor. Un alt mecanism imunoalergic, care a fost demonstrat, constă în faptul că medicamentul se leagă de o proteină plasmatică și formează un antigen, care induce producerea de anticorpi antimedicament. La o nouă administrare de medicament, are loc o reacție alergică cu formare de complexe imune solubile, care învelesc leucocitul și îl distrug prin liză directă sau prin aglutinare și sechestrare splenică. Reacția imunoalergică este mai frecventă la femei decît la bărbați, la vîrstnici, decît la tineri. Bolnavii cu afecțiuni de colagen, cei alergici, ca și cei cu antecedente de reacții adverse la medicamente, sînt mai mult predispuși la reacții de hipersensibilizare. Riscul agranulocitozei medicamentoase prin hipersensibilizare este legat de genotipul individual. Astfel, absența genetică a enzimelor care participă la biotransformarea drogului poate determina absorbția crescută, excreția scăzută sau concentrația neobișnuit de mare a medicamentului (Finch, 1977). Incidența crescută a reacțiilor adverse la sulfasalazină, la indivizii care po-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 11—6*

**Agenţi chimici care provoacă întotdeauna leucopenie, dacă sînt administraţi în doze suficiente**

## A. MEDICAMENTE ALCHILANTE

*Derivaţi ai 2-cloretilaminei*

1 Ciclofosfamida (D.C.I.), Clafen, Endoxan, Citoxan
2 Clorambucilul (D.C.I.), Leukeran, Cloraminofen
3 Clormetina (D.C.I.), Mustargen, Mecloretamina
4 Clormetin-N-oxidul (D.C.I.), Mitomen, Mitromin, N-oxidul azotiperitei
5 Dibromodulcitolul, DBD
6 Dopanul
7 Fenastezina
8 Fenesterina
9 Ifosfamida sau Izofosfamida
10 IOB-82
11 Manomustinul (D.C.I.), Degranol
12 Melfalanul (D.C.I.), Sarcolizina, Levofalan, Alkeran
13 Mitobronitolul (D.C.I.), Mielobromol, DBM
14 Nicozinul
15 Triclormetina (D.C.I.), Sinalost, Trimitan
16 Uramustinul (D.C.I.), Uracilmustard, Uracillost

*Derivaţi de etilenimină*

1 Inprocon (D.C.I.), Inproquon, E—39
2 TEPA (D.C.I.), Trietilenfosforamida
3 Tio-TEPA (D.C.I.), Girostan
4 Tremetamina (D.C.I.), TEM, Trietilenmelamina
5 Triazicon (D.C.I.), Triaziquon, Trenimon

*Esteri ai acidului metansulfonic*

1 Busulfanul (D.C.I.), Citosulfan, Myleran
2 Citostopul
3 Manitolmileranul

*Derivaţi ai metilhidrazinei*

1 Procarbazina (D.C.I.), Ibentizina, Natulan

*Derivaţi de N-alchil-N-nitrozuree*

1 Nipalkin, Lomustine, CCNU

## B. ANTIMETABOLIŢI

*Antagonişti cu nucleu piperidinic*

1 Aminoanfolul
2 Aminopterina
3. Metotrexatul (DCI), Antifolan, Ametopterina

*Antagonişti cu nucleu purinic*

1 Azatioprina (DCI), Imuran
2 Mercaptopurina (DCI), 6-Mercaptopurina, Purinetol
3 Tioguanina

*Antagonişti cu nucleu pirimidinic*

1 Citozinarabinozidul, Citosar, Citarabin
2 Floxuridina (DCI)
3 Fluorouracilul (DCI), Fluracil, Fluril
4 Ftorafur, Fluorafur

## C. CITOSATICE NATURALE ŞI ALTE SUBSTANŢE DE SINTEZĂ ŞI SEMISINTEZĂ

*Citostatice din plante*

1 Colchicina
2 Colchicozid
3 Dimecolcinul (DCI), Colcemid
4 Sulfatul de vinglicină
5 Tiocolciran
6 Vinblastina (DCI), Vincaleucoblastina, Velhan, Velbe
7 Vincristina (DCI), Oncovin

*Antibiotice cu acţiune citostatică*

1 Actinomicina
2 Antramicina
3 Azaserina
4 Bleomicina
5 Daunorubomicina (DCI), Rubomicina, Cerubidina, Saunomicina, Rubidomicina
6 Doxorubicina (DCI), Adriablastina, Adriamicina
7 Mitomicina
8 Olivomicina
9 Porfiromicina
10 Puromicina
11 Streptonigrina
12 Streptozotocina

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 11—7*

**Agenți care provoacă incidental neutropenie (după Finch, 1977)**

*Analgezice*

1 Antipirina
2 Cincofenul
3 Paracetamolul
4 Piramidonul

*Antibiotice*

1 Ampicilina
2 Carbenicilina
3 Cefalotina
4 Cloramfenicolul
5 Fumagillina
6 Gentamicina
7 Griseofulvina
8 Izoniazida
9 Lincomicina
10 Meticilina
11 Metronidazolul
12 Nafcilina
13 Nitrofurantoina
14 Novobiocina
15 Oxofenarsina
16 Phenil-PAS
17 PAS
18 Penicilina
19 Rifampicina
20 Ristocetina
21 Streptomicina
22 Tiacetazona

*Anticonvulsivante*

1 Difenilhidantoina
2 Mefentoina
3 Primidona
4 Trimetadiona

*Antihistaminice*

1 Etilendiamina
2 Metafenilena
3 Piribenzamina
4 Tenalidina

*Antiinflamatoare*

1 Aurul (săruri)
2 Indometacina
3 Fenilbutazona
4 Oxifenilbutazona

*Antimalarice*

1 Amodiachina
2 Chinidina
3 Dapsona
4 Hidroclorochina
5 Pirimetamina
6 Plasmochina

*Antitiroidiene*

1 Carbimazolul
2 Metiltiouracilul
3 Metimazolul
4 Tiouracilul

*Medicamente cardiovasculare*

1 Chinidina
2 Metildopa
3 Procainamida
4 Propranolol

*Diuretice*

1 Acetazolamida
2 Clortalidona
3 Clorotiazida
4 Acidul etacrinic
5 Hidroclorotiazida
6 Mercurialele

*Medicamente hipoglicemiante*

1 Clorpropamida
2 Tolbutamida

*Fenotiazine*

1 Clorpromazina
2 Mepazina
3 Metilpromazina
4 Proclorpromazina
5 Promazina
6 Tioridazina
7 Trifluopromazina
8 Trimepazina

*Sedative și neuroleptice*

1 Clordiazepoxidul
2 Desimipramina
3 Diazepamul
4 Imipramina
5 Levodopa
6 Meprobamatul

*Sulfamide antibiotice*

1 Salicilazosulfapiridina
2 Sulfaclorpiridazina
3 Sulfacrisoidina
4 Sulfadimetoxidul
5 Sulfaguanidina
6 Sulfametoxidiazin
7 Sulfametoxipiridazina
8 Sulfanilamida
9 Sulfapiridina
10 Sulfasalazina
11 Sulfatiazolul
12 Sulfizoxazolul

sedă un mecanism lent de acetilare a metaboliților intermediari ai acestui drog, este un exemplu de tip genetic de susceptibilitate (Schröder și Evans, 1972).

**Manifestări hematologice și clinice.** În agranulocitoza tipică, granulocitopenia este semnul dominant. În cazurile grave, leucocitele scad rapid sub 2 000—1 000/mm$^3$, uneori chiar mai mult (500—300/mm$^3$). Granulocitele pot lipsi complet sau pot scădea pînă la 1—2%, leucocitele care predomină pe frotiu fiind reprezentate de limfocite, uneori cu forme intermediare către plasmocit. Măduva osoasă, recoltată prin punctie-biopsie sau post-mortem, arată scăderea sau absența seriei granulocitare, în special a nesegmentatelor, metamielocitelor și mielocitelor neutrofile. Din punct de vedere clinic, agranulocitoza se manifestă, în cazurile tipice, prin debut brusc cu frison, febră și angină necrotică. La examenul fizic, leziunile ulcero-ne-

Scanned with OKEN Scanner

crotice se găsesc în special în cavitatea bucală (gingii, amigdale, palatul moale, faringe), mucoasele din alte regiuni constituind mai rar semnul unor asemenea leziuni. Deoarece infecţia apare rapid, starea generală se agravează, majoritatea cazurilor avînd o evoluţie gravă. Decesul se produce cînd numărul de granulocite scade pînă la absenţa totală, iar organismul bolnavului este invadat de infecţie a cărei poartă de intrare o constituie în special leziunile ulcero-necrotice. Tabloul clinic, evoluţia şi gravitatea agranulocitozei toxice sînt strîns legate de medicamentele sau substanţele chimice în cauză. Agranulocitoza produsă de fenotiazine, cu incidenţă de 1 : 1 200, apare mai frecvent după tratamentul cu mepazină şi promazină decît după cel cu clorpromazină. Agranulocitoza se instalează rareori înainte de două săptămîni sau după 90 de zile de la începutul tratamentului. Măduva osoasă apare aplazică, prezentînd doar cîteva cuiburi limfocitare. Întreruperea tratamentului cu fenotiazine duce la revenirea tabloului hematologic la normal, în aproximativ două săptămîni. Granulocitopenia imunologică produsă de fenilbutazonă, unele sulfonamide, alcaloizii din *Cinchona,* indometacină şi altele se caracterizează prin neutropenie periferică moderată, eozinofilie moderată şi inconstantă şi monocitoză. Măduva osoasă arată semne de hiperplazie mieloidă. Simptomele şi semnele clinice sînt şterse atunci cînd lipsesc infecţiile. După încetarea administrării drogului, funcţia medulară revine la normal în cîteva zile, iar semnele hematologice periferice, în 1—2 săptămîni. Există şi forme grave de granulocitopenie ireversibilă cu caracter cronic, provocate de cloramfenicol şi, mai rar, de fenibutazonă, săruri de aur şi alte medicamente, în care granulocitopenia persistă luni sau ani. Sindromul clinic şi hematologic provocat de reacţia imunologică la piramidon se întîlneşte în 8 dintr-o mie de cazuri tratate cu acest drog. La bolnavii care nu au mai folosit piramidonul, reacţia adversă se instalează în cursul primelor 7—10 zile de tratament, iar la cei care au mai făcut anterior tratamente cu acest drog, reacţia apare imediat după prima doză. În această ultimă eventualitate, la scurt timp după priza de piramidon, bolnavul prezintă frison, febră, tahicardie, anxietate şi cefalee. Uneori, se instalează chiar o moderată stare de şoc. Neutrofilele din sîngele periferic scad rapid, iar granulocitele pot dispărea complet din sîngele circulant periferic. În era preantibiotică, bolnavii prezentau leziunile ulcero-necrotice caracteristice la nivelul cavităţii bucale şi faringiene. Măduva osoasă arată iniţial semne de discretă hiperplazie granulocitară, dar dacă se continuă administrarea drogului, precursorii granulocitelor dispar din măduva osoasă. Sistarea administrării de piramidon este urmată de redresarea mielogramei şi de dispariţia tulburărilor hematologice în 6—8 zile.

**Tratamentul** constă, în primul rînd, în îndepărtarea toxicului în cauză, prin scoaterea bolnavului din mediul toxic (în cazul benzenismului etc.) sau prin întreruperea tratamentelor medicamentoase de care se leagă instalarea agranulocitozei. Dacă numărul absolut de granulocite este mai mic de 500/mm$^3$, bolnavul trebuie ferit de contactul cu membrii familiei, prieteni şi personalul spitalului, suspecţii de boli contagioase (Jameson şi colab., 1971). Problema



Scanned with OKEN Scanner

majoră la acești bolnavi este stăpînirea și prevenirea infecțiilor. La cele mai neînsemnate semne de infecție se administrează imediat antibiotice, în doze mari. Se pare că cea mai bună combinație de antibiotice este carbenicilina, administrată intravenos, ca antibiotic antistafilococic (stafilococul auriu) și gentamicină, administrată intramuscular, care se adresează bacteriilor gramnegative *(E. coli, Pseudomonas proteus)* (Schimpff și colab., 1971 ; Klastersky și colab., 1973). Această combinație se aplică pînă la testarea sensibilității germenilor din culturi, după care antibioticele se schimbă, în raport de antibiogramă. În cazurile de infecții grave, se aplică transfuzia de leucocite (Graw și colab., 1972). În ceea ce privește administrarea de corticosteroizi, trebuie să se țină seama de incertitudinea acțiunii de stimulare a acestora asupra granulocitopoiezei, ca și de efectul lor de mascare a infecției bacteriene. Corticoizii mai au un dezavantaj : scad viteza de migrare a granulocitelor în țesuturi, acolo unde este nevoie pentru combaterea infecției. De asemenea, terapia cu androgeni este incertă, dar cum efectele lor secundare sînt minime, trebuie încercată. Se recomandă 1—2 mg/kg/zi de oximetolonă sau 20—40 mg/zi de fluoximesteron, timp de 2—3 luni.

## Trombocitopenia

Trombocitopenia produsă de medicamente și de substanțe chimice exogene ocupă un loc important ca frecvență în cadrul trombocitopeniilor. Cercetările din ultima vreme au demonstrat natura imunologică a multor trombocitopenii medicamentoase.

**Etiopatogenia.** Medicamentele și substanțele toxice exogene pot produce trombocitopenie prin acțiune directă sau indirectă. Cele care acționează direct provoacă aplazie megacariocitară și, deseori, aplazie medulară globală. Dintre acestea, menționăm pe cele mai importante : citostaticele alchilante, antimetabolitele, tiosemicarbazonele, antitiroidienele, unele antihistaminice, unele sulfonamide, arsenicul, DDT, cloramfenicolul, fenilbutazona și altele. Aplazia megacariocitelor este probabil rezultatul intervenției substanțelor enumerate în metabolismul acestor celule, care sînt astfel inhibate în dezvoltarea lor. De regulă, se produce o aplazie sau hipoplazie medulară globală, cu pancitopenie, dar există și cazuri în care aplazia megacariocitară este selectivă. Medicamentele care acționează indirect, prin mecanism imunologic (tabelul 11—8), provoacă trombocitopenie prin distrugerea plachetelor circulante. Acest tip de trombocitopenie apare la persoanele sensibilizate la agentul cauzal, adică la subiecții care au venit în contact cu medicamentul, în perioade care au precedat episodul trombocitopenic. Anticorpii se formează în etapa precedentă, cînd subiectul devine sensibil, dar accidentul trombocitopenic apare numai după o nouă administrare a medicamentului. După unii autori (Ackroid, 1953), medicamentul care produce sensibilizarea joacă rol de haptenă, fixîndu-se pe structurile de membrană plachetară. Complexul medicament-trombocit capătă rol de antigen, stimulînd formarea de anticorpi cu acțiune aglutinantă sau litică asupra trombocitelor. Reacția antigen-anticorp se produce cu fixare de complement pe corpul plachetar. Anticorpii sînt globuline din grupul

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 11—8*

**Medicamente şi alţi agenţi chimici care pot produce trombocitopenie imunologică (după Aster, 1977)**

*Analgezice*

1 Acetaminofenul
2 Antipirina
3 Aspirina
4 Fenilbutazona
5 Oxifenilbutazona
6 Salicilatul de sodiu

*Antibacteriene*

1 Ampicilina
2 Cefalotina
3 Lincomicina
4 Novobiocina
5 Oxitetraciclina
6 PAS
7 Penicilina
8 Rifampicina
9 Streptomicina
10 Sulfonamidele

*Alcaloizii din Cinchona*

1 Chinidina
2 Chinina

*Sedative, hipnotice, anticonvulsivante*

1 Alilizopropil-acetil urea (Sedormid)
2 Alilizopropilbarbituratul
3 Butabarbitona
4 Carbamazepina
5 Clonazepamul
6 Difenilhidantoina
7 Etil-alil-acetil ureea
8 Etilclorvinolul
9 Etilfenilhidantoina
10 Meprobamatul
11 Parametadiona
12 Primidona

*Derivaţi de sulfonamidă*

1 Acetazolamida
2 Clopamida
3 Clorpropamida
4 Clortalidona
5 Diazoxidul
6 Furosemidul
7 Glimidina
8 Tolbutamida

*Diverse*

1 Acidul iopanoic
2 Alfametildopa
3 Antazolina
4 Arsenicalele antiluetice
5 Aurul (săruri)
6 Clorfeniramina
7 Clorochina
8 Clorotiazida
9 Cuprul (sulfat)
10 Digitoxina
11 Desimipramina
12 Disulfiramul
13 Diureticele mercuriale
14 Hexopropimatul
15 Hidroclorotiazida
16 Insecticidele
17 Izoniazida
18 Nitrofirantoina
19 Nitroglicerina
20 Penicilamina
21 Proclorperazina
22 Propiltiouracilul
23 Spironolactona
24 Stibofenul
25 Tetraetilamoniul
26 Tiouracilul
27 Toluendiizocianatul
28 Turpentina

IgG şi acţionează selectiv prin plachetele normale, indiferent de grupul antigenic plachetar. După alţi autori (Shulmann şi colab., 1965), medicamentul răspunzător de trombocitopenie nu are afinitate mare pentru plachete, ci pentru proteinele plasmatice. În consecinţă, drogul, jucînd rol de haptenă, se uneşte nu cu trombocitele, ci cu proteinele plasmatice, formînd complexe imunogene, care dau naştere la anticorpi antidrog. Reacţia antigen-anticorp se petrece în sînge sau în ţesuturi formînd complexe imune anticorp-antidrog, care, la rîndul lor, se fixează pe trombocite, pe care le aglutinează sau le lizează prin fixarea de complement. Se pare că unele medicamente acţionează prin primul mecanism, iar altele, prin cel de-al doilea. Deşi mecanismul imunologic este demonstrat pentru cea mai mare parte dintre medicamentele cuprinse în tabelul 11—8, în multe cazuri nu se cunoaşte cu precizie mecanismul trombocitopeniei. Astfel, în trombocitopenia indusă prin administrarea de săruri de aur, în scop terapeutic, unii autori (England şi Smith, 1972) nu au reuşit să pună în evidenţă anticorpi antitrombocitari, deşi au folosit în acest scop toate tehnicile cunoscute. În asemenea cazuri, este posibil ca trombocitopenia să fie rezultatul toxicităţii directe a aurului, mai ales că ea poate ceda la tratamentul cu dimercaprol. Pe de altă parte, în trombocitopenia provocată de rifampicină, anticorpii antidrog au putut fi puşi în evidenţă, ei fiind imunoglobuline din clasele IgM şi IgG (Blajchaman şi colab., 1970).

**Manifestări clinice şi hematologice.** Trombocitopenia provocată de medicamente se manifestă clinic prin hemoragii, uneori severe. Debutul

este deseori supraacut şi poate fi uneori stabilit cu precizie de către bolnav, care-şi aminteşte ora la care a ingerat medicamentul în cauză. În cele mai multe cazuri, fenomenele clinice apar în primele 24 de ore de la ingestia sau administrarea medicamentului. La bolnavii sensibili la săruri de aur, purpura poate să se instaleze la cîteva luni de la ultima injecţie. În cele mai multe cazuri, la cîteva minute de la ingestia medicamentului, bolnavul are o senzaţie de căldură, însoţită de apariţia unei erupţii medicamentoase, iar după o jumătate de oră, frisoane. După 6—12 ore, apar semne de hemoragie : peteşii, purpură, bule hemoragice ale mucoasei bucale şi deseori hemoragii ale tracturilor gastrointestinal şi urinar. În cazul unor medicamente cum ar fi chinidina şi chinina, a căror eliminare este rapidă, semnele hemoragice dispar în 3—4 zile, dacă medicamentul a fost întrerupt. Iniţial, trombocitopenia este foarte severă, uneori sub 10 000 (sau chiar sub 1 000/mm$^3$), dar în zilele următoare numărul de trombocite revine treptat la normal. Numărul megacariocitelor din aspiratul medular este normal (uneori crescut), dar o parte din ele sînt imature. În cazul în care se produc hemoragii mari, se constată anemie şi reticulocitoză. Uneori, anemia este hemolitică prin mecanism imunologic provocat de acelaşi drog (Croft şi Weed, 1968). În majoritatea cazurilor de trombocitopenie, care apare după tratamentul cu chinidină, chinină, Sedormid şi Stibofen, se pot pune în evidenţă anticorpi prin aglutinare, liză, fixare de complement, eliberare de factor 3 trombocitar ori agregometrie, în amestecul de ser sau plasmă, trombocite normale şi medicamentul în cauză. În restul cazurilor de trombocitopenie medicamentoasă, testele pentru punerea în evidenţă a anticorpilor antidrog sînt negative.

**Tratamentul.** Măsura terapeutică esenţială constă în întreruperea administrării medicamentului implicat în producerea trombocitopeniei imunologice. În cazurile în care purpura este severă, cînd nu dispare în 6—10 zile şi se însoţeşte de hemoragii, se administrează preparate cortizonice, ca prednison 1 mg/kg, pentru a mări rezistenţa capilarelor şi a diminua efectul toxic antiplachetar al complexelor imune (Berceanu, 1977). Au fost comunicate cîteva cazuri de trombocitopenie survenită după tratamentul cu săruri de aur, care a cedat la administrarea de dimercaprol (Saphir şi Ney, 1966 ; England şi Smith, 1972 ; Deren şi colab., 1974). Transfuzia de sînge proaspăt sau de trombocite nu este indicată, deoarece trombocitele transfuzate sînt foarte rapid distruse. Transfuzia de trombocite este totuşi indicată în cazurile de hemoragii cataclismice, care ameninţă viaţa bolnavului. Transfuzia de trombocite devine din ce în ce mai eficace, pe măsură ce medicamentul în cauză se elimină din organism (Moss şi Castro, 1973). Pe măsură ce drogul care a sensibilizat bolnavul se elimină din organism, numărul trombocitelor revine la normal, de regulă în interval de 7 zile de la debutul simptomatologiei clinice şi hematologice. Bolnavii rămîn sensibili la medicamentele care provoacă trombocitopenie imunologică, pentru o perioadă de timp nedefinită ; de aici rezultă necesitatea de a evita medicamentul care a provocat trombocitopenia (Aster, 1977). Rarele trombopenii severe din cursul alcoolismului acut (Paraf şi

Scanned with OKEN Scanner

colab., 1971), însoțite de purpură diseminată, hematurie și hemoragii variate, nu necesită măsuri terapeutice speciale. Odată cu întreruperea ingestiei de alcool, trombocitele revin la normal în 3—7 zile, deseori trombocitopenia fiind urmată de hipertrombocitoză. Splenectomia este contraindicată ca mijloc de tratament, în trombocitopenia medicamentoasă. Numai în cazurile de trombocitopenie prin săruri de aur, care durează mai multe luni și la care întreruperea administrării drogului, tratamentul cu dimercaprol (BAL), corticoizi și ACTH nu au grăbit vindecarea, unii autori recomandă splenectomia, care s-a dovedit ineficace în unele cazuri.

## Bibliografie


ACKROID, J. F. — *Amer. J. med.*, 1953, 14, 605.

ASTER, R. H. — Thrombocytopenia due to enhanced platelet distruction. În : Hematology, ed. a II-a (sub red. Williams, W. J. și colab.), McGraw-Hill Book Company, New York, 1977.

ALLEN, D. M. și colab. — *Blood*, 1968, 32, 83.

BARAN, E. și colab. — *Rev. méd.-chir. (Jassy)*, 1973, 77, 607.

BERCEANU, ȘT. — Hematologie clinică, Edit. medicală, București, 1977.

BEST, W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 201, 181.

BEUTLER, E. — Methemoglobinemia and Sulfhemoglobinemia. În : Hematology, ed .a II-a (sub red. Williams, W. J. și colab.), McGraw-Hill Book Company, New York, 1977.

BISMUTH, C. și colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, 6, 1 625.

BLAJCHMAN, M. A. și colab. — *Brit. med. J.*, 1970, 3, 24.

CIONGA, E. G., AVRAM, L. C. — Medicamente chimioterapice, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.

CRAWFORD, M. A. D. — *Brit. med. J.*, 1954, 2, 430.

CROFT, J. D. jr., WEED, R. I. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 68, 176.

DAMESHEK, W. — *Blood*, 1952, 7, 755.

DEREN, B. și colab. — *Arch. intern. Med.*, 1974, 134, 1 012.

ENGLAND, J. M., SMITH, D. S. — *Brit. med. J.*, 1972, 2, 748.

ERSLEV, A. J. — Aplastic Anemia. În : Hematology, ed. a II-a (sub red. Williams, W. J. și colab.), McGraw-Hill Book Company, New York, 1977.

FINCH, S. C. — Granulocytopenia. În : Hematology, ed. a II-a (sub red. Williams, W. J. și colab.), McGraw-Hill Book Company, New York, 1977.

FRÉJAVILLE, J. P. — *Gaz. méd. Fr.*, 1969, 76, 3 819.

GRAW, R. C. jr. și colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 367.

HUSSAIN, M. Z. și colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1973, 108, 724.

JAMESON, B. și colab. — *Lancet*, 1971, 1, 1 034.

KETTNER, W. — *Z. ges. inn. Med.*, 1970, 25, 172.

KLASTERSKY, J. și colab. — *Cancer*, 1973, 31, 331.

LI, F. P. și colab. — *Blood*, 1972, 40, 153.

LIU, Y. K. — *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 605.

LOGE, J. P. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 193, 110.

MILLAR, J. și colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1972, 106, 770.

MOSS, R. A., CASTRO, O. — *New. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 522.

PANTEA, R. și colab. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1971, 17, 47.

PARAF, A. și colab. — *Presse méd.*, 1971, 79, 2 219.

PARBROOK, G. D. — *Brit. J. Anaesth.*, 1967, 39, 119.

PISCIOTA, A. V. — *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 208, 1 862.

POLAK, B. C. P. și colab. — *Acta med. scand.*, 1972, 192, 409.

ROSEN, P. J. și colab. — *Ann. intern. Med.*, 1971, 75, 83.

ROSS, J. D. — *Blood*, 1963, 21, 51.

SAPHIR, J. R., NEY, R. G. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 195, 782.

SCHIMPFF, S. și colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 1 061.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA CU NEUROLEPTICE ŞI ANTIDEPRESIVE

Medicamentele neuroleptice, neuroplegice sau tranchilizante majore sînt un grup de substanţe psihotrope, care au proprietatea comună de a produce o stare de liniştire psihică, de a scădea reactivitatea emoţională şi afectivă şi de a diminua activitatea psihomotorie, fără să modifice prea mult facultăţile intelectuale şi ale conştiinţei (Ciurezu şi Timofte, 1973). Neurolepticele sînt eficace în stările de excitaţie şi agitaţie psihică, reducînd agresivitatea şi impulsivitatea bolnavilor psihici, iar în doze mari, determinînd instalarea somnolenţei sau a somnului fiziologic. Neurolepticele antagonizează stările confuzive, delirul şi halucinaţiile. Medicamentele neuroleptice sînt utilizate în tratamentul bolilor psihice, al hipertensiunii arteriale, ca antiemetizante, hipotermizante, ca premedicaţie pentru narcoză şi în tratamentul şocului (Cuparencu, 1976). Neurolepticele se împart în următoarele clase : fenotiazine, alcaloizii Rauwolfiei, butirofenone, tioxantene şi alte medicamente neuroleptice. Antidepresivele sînt un grup de medicamente psihotrope, care au proprietatea terapeutică de a îndepărta stările depresive endogene, în special pe cele însoţite de cenestopatii, tulburări de somn şi pierderea apetitului. Medicamentele antidepresive se împart în trei categorii : antidepresivele triciclice, inhibitorii monoaminooxidazelor şi amfetaminele. Dintre acestea, cele care se folosesc astăzi aproape în exclusivitate sînt antidepresivele triciclice (Chouinard, 1977). În ultima vreme, în tratamentul psihozei depresive se foloseşte carbonatul sau citratul de litiu (Le Heuzey şi colab., 1978).

## Fenotiazinele

Fenotiazinele sînt medicamente neuroleptice, care din punct de vedere chimic au ca structură de bază nucleul de fenotiazină, alcătuit din două inele benzenice legate printr-un atom de sulf şi unul de azot (fig. 12—1). Proprietăţile fizice, chimice

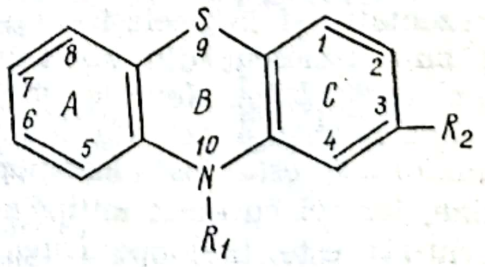


*Fig. 12—1* — Nucleul de fenotiazină.

și farmacodinamice diferă de la un preparat la altul, după structura radicalilor $R_1$ și $R_2$ atașați poziției 10 și 3.

**Clasificare.** Fenotiazinele se clasifică după natura catenei laterale, fixată în poziția 10 a nucleului fenotiazinic, în trei grupuri: aminoalchilii, piperazinilalchilii și piperidilalchilii, care au proprietăți farmacodinamice relativ diferite.

*Grupul aminoalchilic* cuprinde derivații în care $R_1$ este reprezentat de o catenă laterală aminoalchilică (tabelul 12—1). Drogurile din acest grup se caracterizează prin efecte predominant sedative, ele scăzînd tensiunea emoțională și diminuînd starea de excitație și agitație. Tipul reprezentativ și în același timp cel mai bine cunoscut din acest grup este clorpromazina. Neurolepticul cu cea mai puternică acțiune sedativă și anxiolitică este însă levomepromazina, iar cel cu efect antipsihotic propriu-zis este trifluoperazina. În tabelul 12—2 sînt redate denumirile

*Tabelul 12—1*

**Derivați de fenotiazină cu catenă laterală aminoalchilică**

| Denumirea comună internațională (DCI) | Denumirea comună (dc) |
|---|---|
| Promazina | |
| Chlorpromazina | |
| | Levopromazina |
| Levomepromazina | Metoxifenotiazina |
| | Metotrimperazina |
| Triflupromazina | Fluopromazina |
| Methopromazina | |
| Acepromazina | |
| Alimemazina | Trimeprazina |
| | Methylpromazina |
| Prometazina | Proamazina |
| Diethazina | |

*Tabelul 12—2*

**Denumirile internaționale și comerciale ale principalilor derivați de fenotiazină cu catenă aminoalchilică**

*Promazina*

| | |
|---|---|
| Alofen | Promantine |
| Amapazine | Promanyl |
| Apacergil | Promazionon |
| Centractil | Promilene |
| Centractyl | Promwill |
| Eliranol | Propazine |
| Esparin | Protactyl |
| Lemazina | Pro-Tan |
| Lete | Prozine |
| Liranol | Romtiazin |
| Neo-Hibernex | Sediston |
| Neuroplegil | Sparine |
| Piarinc | Statazine |
| Prazine | Talofen |
| Proma | Tomil |
| Promacina | Verophen |

*Clorpromazina*

| | |
|---|---|
| Aminasin | Largactyl |
| Aminazin | Largaktil |
| Ampliactil | Largaktyl |
| Ampliactyl | Megaphen |
| Amplictil | Neuropromazin |
| Chlorbromasin | Novomazina |
| Chlordelazin | Opromazin |
| Chlorpromazin | Phenathyl |
| Clordelazin | Plegomazin |
| Contomin | Prazil |
| Fenactil | Promactil |
| Hibanil | Promazil |
| Hibernal | Propaphenil |
| Hibernol | Prozil |
| Klopromex | Thorazene |
| Klorpromex | Thorazine |
| Klorpromazine | Torazina |
| Largactil | Wintermin |

*Metopromazina*

| | |
|---|---|
| Metoxypromazine | Tentone |
| Methopromazin | Vetamozine |
| Mopazin | Vetomazin |
| Neoproma | |

*Acepromazina*

| | |
|---|---|
| Anatran | Notensin |
| Anergan | Plégicil |
| Atravet | Plegicin |
| Lisergan | Plegicyl |

Scanned with OKEN Scanner

*(Continuare tabel 12—2)*

*Trifluoperazina*

Adazin
Esprivex
Fluomazina
Flumazin
Fluorofen
Nivoman
Psyquil
Siquil
Vespral
Vesprin
Vetame

*Levomepromazina*

Levomepromazin
Nozinan
Neozine
Neurocil
Neurocil
Sinogan
Veractil

*Alimenazina*

Panectyl
Repeltin
Temaril
Théralène
Vallergan

*Prometazina*

Allergan
Atosil
Phenergan
Phensedyl
Avomine
Dimapp
Diprazin
Diprozin
Fargan
Fenazil
Finergan
Heberna
Isophenergan
Isopromethazine
Lercigan
Vargigan
Pipolphen
Proazaimine
Proazamin
Procit
Promazinamide
Promezathine
Protazine
Prothazin
Pyrethia
Tanidil
Thiergan
Velergin

*Dietazina*

Antipar
Casantin
Deparkin
Diethazin
Dinezin
Diparcol
Dolisina
Eazaminum
Latibon
Thianthan
Thianetten
Thiontan

internaţionale şi cele comerciale ale neurolepticelor din grupul aminoalchilic.

*Grupul piperazinilalchilic* cuprinde derivaţi în care $R_1$ este reprezentat de o catenă laterală piperazinică (tabelul 12—3). Medicamentele din acest grup se remarcă printr-un oarecare paralelism între intensitatea efectelor de tip extrapiramidal şi acţiunea antipsihotică. Astfel, tioproperazina şi flufenazina, reprezentanţii cu acţiunea terapeutică cea mai importantă din acest grup, au şi efectele extrapiramidale cele mai intense. În tabelul 12—4 sînt redate denumirile internaţionale şi cele comerciale ale neurolepticelor din grupul piperazinilalchilic.

*Grupul piperidilalchilic* cuprinde derivaţi al căror $R_1$ este o catenă laterală piperidinică (tabelul 12—5). Reprezentanţii cei mai importanţi ai acestui grup sînt tioridazina, utilizată în special în schizofrenie şi pro-

*Tabelul 12—3*

**Derivaţi de fenotiazină cu catenă laterală piperazinilalchilică**

| Denumirea comună internaţională (DCI) | Denumirea comună (dc) |
|---|---|
| Prochlorperazina | Chlormeprazina<br>Prochlorpemazina |
| Perazina | Perazina<br>Trifluoperazina |
| Trifluoperazina | Trifluperazina<br>Trifluoroperazina |
| Thioproperazina | Thioperazina<br>Thioproperazina |
| Fluphenazina | Fluphenazina |
| Perphenazina | |
| Thiopropazat | |
| Dixyrazina | Dixyrazina |
| Butyrylperazina | Butyrylperazina |
| Methophenazina | Methophenazina |
| Chlorimpiphenina | |
| Thiethylperazina | |
| Butoperazina | |
| Acetophenazina | |
| Carphenazina | |

*Tabelul 12—4*

**Denumirile internaționale și comerciale ale neurolepticelor din grupul piperazinilalchilic**

| | |
|---|---|
| *Proclorperazina* | |
| Capazine | Prochlorpemazina |
| Chlormeprazine | Procloropromazina |
| Compazine | Proclorpemazina |
| Dicopal | Stemetil |
| Emetiral | Stementil |
| Meterazine | Tamatil |
| Nipodal | Temantil |
| Niprodel | Temetil |
| *Perazina* | |
| Perazin | Taxilan |
| *Trifluoperazina* | |
| Eskazine | Terfluzin |
| Eskazinyl | Transquis |
| Jatroneural | Trifluoperazin |
| Stelazine | |
| *Tioproperazina* | |
| Majeptil | Vontil |
| *Tioetilperazina* | |
| Torecan | |
| *Flufenazina* | |
| Antasol | Permitil |
| Anatensil | Prolixin |
| Flumazine | Sevinal |
| Flufenazine | Sevinol |
| Flumezin | Siqualine |
| Lyogen | Siquoline |
| Moditen | Tensofin |
| Omca | Trancin |
| Pacinol | Vespazin |
| *Perfenazina* | |
| Chloropiprazin | Fentazin |
| Chloropiprozin | Grenolon |
| Decentan | Perfanazin |
| Etaperazine | Perphenan |
| Etapirazin | Triaflon |
| Ethaperazine | Trilifan |
| *Tiopropazat* | |
| Artalan | Dartalan |
| Dartal | Dartilan |
| *Dixirazina* | |
| Esucos | |
| *Butirilperazina* | |
| Megalectil | Randolectil |
| *Metofenazina* | |
| Frenolon | |
| *Clorimpifenina* | |
| Chlorimpiphenina | Ponsital |
| *Acetofenazina* | |
| Tindal | |
| *Carfenazina* | |
| Proketazine | |

*Tabelul 12—5*

**Derivați de fenotiazină cu catenă laterală piperidilalchilică**

| Denumirea comună internațională (DCI) | Denumirea comună (dc) |
|---|---|
| Tioridazina<br>Mesoridazina<br>Propericiazina<br>Piperacetazina<br>Pipotiazina | Periciazina |

periciazina, care reduce negativismul, iritabilitatea, impulsivitatea și agresivitatea din cadrul tulburărilor de caracter și comportament, ameliorînd relațiile bolnavului cu persoanele din anturajul său. În tabelul 12—6 sînt redate denumirile internaționale și cele comerciale ale neurolepticelor din grupul piperidilalchilic.

**Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate.** Administrate pe cale orală, fenotiazinele sînt absorbite în 30—60 min. Administrate parenteral, efectele lor clinice apar după 15—20 min. Aproximativ 60—70% dintr-o doză de fenotiazine ingerată intră rapid în circuitul enterohepatic.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 12—6*

**Denumirile internaţionale şi comerciale ale neuroleptice lor din grupul piperidilalchilic**

| | |
|---|---|
| *Tioridazina* | |
| Mallorol | Mellaril |
| Malloryl | Melleretten |
| Meleril | Melleril |
| | Tioridazina |
| *Mesoridazina* | |
| Lidanil | Serentil |
| *Propericiazina* | |
| Aolept | Neulactil |
| Nemactil | Neuleptil |
| *Piperacetazina* | |
| Quide | |
| *Pipotiazina* | |
| Piportil | |

După absorbţie, fenotiazinele sînt repede distribuite în toate ţesuturile organismului. S-a constatat că în creier concentraţia fenotiazinelor este relativ mică în comparaţie cu cea din alte ţesuturi, dar mult mai mare decît cea din plasmă. Concentraţiile cele mai mari se găsesc în plămîni, urmate în ordine descrescîndă de cele din ficat, glandele suprarenale şi splină (Wechsler şi Roizin, 1960). În structurile nevraxului, fenotiazinele realizează maximum de concentraţie în zona mitocondrială (Murray şi colab., 1965). Modalităţile principale ale biotransformării fenotiazinelor sînt : oxidarea, hidroxilarea, conjugarea, N-oxidarea şi demetilarea. Produsul de oxidare a atomului de sulf din poziţia 9 este sulfoxidul liber, care împreună cu clorpromazina neoxidată reprezintă aproximativ 20% din conţinutul fenotiazinei urinare. Restul de 80% este reprezentat de produşi rezultaţi prin hidroxilare, care apar în urină sub formă conjugată cu acidul glucuronic. Au fost descrişi peste 180 de metaboliţi posibili care rezultă din biotransformarea clorpromazinei, mulţi dintre ei izolaţi din urină. În tratamentele curente, aproximativ 50% din doza zilnică de clorpromazină este eliminată prin urină, iar un alt procent important, prin materiile fecale. După întreruperea tratamentului, metaboliţii clorpromazinei continuă să apară în urină timp de săptămîni şi chiar luni (6—18 luni), inclusiv clorpromazina ca atare. Dintre mecanismele de acţiune ale fenotiazinelor, şi ne referim la cele necontroversate, cele mai importante sînt : inhibarea procesului de fosforilare oxidativă ; intervenţia în mecanismele cerebrale de eliberare a acetilcolinei ; diminuarea utilizării acidului adenozintrifosforic (ATP). Fenotiazinele produc o serie de modificări la nivelul diferitelor etaje ale nevraxului. Acţiunea fenotiazinelor la nivelul bulbului rahidian se exprimă prin efectul antiemetizant al acestor substanţe, îndeosebi la compuşii piperazinici (proclorperazina, tioetilperazina, trifluoperazina şi flufenazina). Fenotiazinele inhibă reacţia de activare a formaţiunii reticulate la stimularea periferică, datorită blocării căilor aferente ale acestei formaţiuni. În aceste condiţii, este inhibată reacţia de întreţinere. Fenotiazinele deprimă activitatea hipotalamusului, fapt exprimat şi prin unele tulburări ca miozisul şi hipotermia ce survin în cursul administrării de clorpromazină. Fenotiazinele sînt mai puţin toxice decît barbituricele şi medicamentele antidepresive, aşa cum rezultă din cursul evoluţiei intoxicaţiilor voluntare, atît la adult, cît şi la copil. Cazurile de intoxicaţie acută fatală cu clorpromazină comunicate în literatura de spe-

Scanned with OKEN Scanner

cialitate sînt rare (Davis și colab., 1968). Nu există date precise cu privire la doza letală. Se știe, că în psihiatrie se folosesc doze de atac de 2 000—3 000 mg/zi, în cazurile severe de manie și schizofrenie (doza terapeutică zilnică de clorpromazină este cuprinsă între 25 și 5 000 mg). Au fost comunicate cazuri în care, deși doza de clorpromazină a fost de 17 000 mg, bolnavii au supraviețuit (Cann și Verhulst, 1960). Doza absorbită, în cazurile de intoxicație cu tioridazină care au evoluat cu sfîrșit letal, comunicate în literatura de specialitate, au fost de 2 500 mg, 2 600 mg și 8 000 mg (Curry, 1962). Și alți bolnavi, care ingeraseră între 5 000—8 000 mg sau 20 g de tioridazină, au supraviețuit. Toxicitatea unor fenotiazine cu acțiune sedativă mai mică, ca fluofenazina, perfenazina și trifluoperazina, este și mai redusă (Davis și colab., 1968). Dintre fenotiazine, clorpromazina și tioridazina rămîn drogurile cu toxicitatea cea mai mare. Toxicitatea lor nu depinde numai de doză, ci de o multitudine de factori. Au fost comunicate cazuri cu sfîrșit letal (prin aritmii) de pacienți care ingeraseră doze terapeutice. Ingestia combinată de fenotiazine și barbiturice conferă barbituricelor o toxicitate mai mare, prin fenomenul de potențare.

**Simptome și semne.** Intoxicația acută cu fenotiazine produce o simptomatologie relativ comună tuturor preparatelor, exprimată prin tulburări neurologice, circulatorii și respiratorii. Această simptomatologie este completată de unele tulburări relativ specifice, în funcție de un derivat sau altul.

*Tulburări neurologice.* În formele ușoare, bolnavii pot fi agitați, prezentînd delir și confuzie. În unele cazuri, predomină spasmele musculare, mișcările distonice, crizele oculogire și convulsiile. O tulburare neurologică comună în intoxicația cu fenotiazine este parkinsonismul (Goldman, 1955 ; Hall și colab., 1956). Starea hiperkinetică este, de regulă, mai pronunțată în intoxicația cu fenotiazine cu acțiune sedativă mică (de exemplu în cea cu trifluoperazină) decît în intoxicația cu fenotiazine cu acțiune sedativă marcată (de exemplu în cea cu clorpromazină). Fenomenele de distonie acută sînt foarte frecvent determinate de fenotiazinele piperazinice, care provoacă hipertonie extrapiramidală, cu distonie de atitudine, trismus și protruzia limbii (Cohen, 1959). În formele severe, bolnavii pot deveni comatoși, în 86% din cazuri. În contrast cu coma barbiturică, care este o comă flască, liniștită, coma din intoxicația cu fenotiazine este punctată de mici perioade de agitație motorie, tremor, spasme musculare și alte semne atribuite activității sistemului extrapiramidal. În unele cazuri, apar convulsii clonice (Samuel, 1957 ; Cohen, 1959). În aproximativ 12% din cazuri, revenirea din comă este urmată de stări confuzionale, care sînt mult mai frecvente (25%) în intoxicațiile cu prometazină (Romergan), dar și mai frecvente (45%) în cele cu derivați piperidinici și piperazinici. Tot dintre tulburările nervoase face parte și hipotermia, care se produce atît prin deprimarea centrului termoreglator din hipotalamus cît și prin vasodilatație periferică. Hipotermia apare în aproximativ 20% din cazuri și este proporțională cu doza absorbită și cu timpul scurs de la instalarea comei. În rare cazuri se întîlnește hiperpirexia ; am observat-o mai ales la bolnavii care ingeraseră

Scanned with OKEN Scanner

cantităţi mari de prometazină (Romergan).

*Tulburări circulatorii şi respiratorii.* În aproximativ 10% din cazuri, bolnavii prezintă hipertensiune arterială, cu presiune venoasă scăzută, în intoxicaţiile cu fenotiazine din grupul derivaţilor aminoalchilici (aproape în exclusivitate). În ceea ce priveşte şocul toxic, acesta este rar întîlnit şi este precipitat de tulburări circulatorii majore. El apare în cazurile severe şi este provocat în mare măsură de efectele blocante alfa-adrenergice ale fenotiazinelor. Fenotiazinele provoacă paralizia motricităţii traheobronşice, determinînd tulburări de ventilaţie în aproximativ 30% din intoxicaţiile severe. Mai rar, hipoventilaţia alveolară este provocată de deprimarea nervoasă centrală. Unii autori (Ferguson, 1957) atribuie tulburările respiratorii obstrucţiei parţiale date de relaxarea muşchilor faringelui, ca şi superficializării mişcărilor respiratorii. Evoluţia intoxicaţiei cu fenotiazine este favorabilă, dacă nu intervin complicaţii cum ar fi aspirarea vomismentelor, infecţiile pulmonare şi tulburările de ritm.

*Particularităţi clinice.* Intoxicaţia acută cu clorpromazină se manifestă clinic, în esenţă, prin variate grade de deprimare a sistemului nervos central, hipotermie, hipotensiune arterială, suprimarea reflexelor osteotendinoase şi mioză (Cann şi Verhulst, 1960). Depresiunea nervoasă centrală progresează odată cu evoluţia intoxicaţiei, de la o simplă somnolenţă la stupor şi comă, însoţită uneori de areflexie osteotendinoasă. În formele uşoare, bolnavii prezintă agitaţie şi confuzie. Fenomenele neurologice se completează cu nelinişte, tremor, spasme musculare, rigiditate, convulsii. Uneori, bolnavii prezintă hipotonie musculară, dificultate în actul deglutiţiei şi al respiraţiei, însoţită de cianoză. Tulburările cardiovasculare se caracterizează prin hipotensiune, care poate merge pînă la colaps. Rareori, apar tulburări de ritm şi de conducere, fibrilaţie ventriculară şi stop cardiac. Hipotermia şi mioza sînt constant prezente. Intoxicaţia acută cu prometazină (Romergan) are o evoluţie particulară. La mai puţin de o oră după ingerarea medicamentului, bolnavul prezintă somnolenţă, agitaţie psihomotorie mergînd pînă la delir, confuzie mintală, halucinaţii vizuale şi auditive, mişcări carfologice şi midriază (în contrast cu mioza din intoxicaţia cu clorpromazină). Ochii sînt injectaţi, buzele cianotice, respiraţia stertoroasă, polipneică. Bolnavul poate intra în stare comatoasă, care este întreruptă de secuse musculare izolate sau convulsii. Se mai constată hipotermie centrală (rareori, hiperpirexii), tahicardie şi oligurie. Simptomele şi semnele enumerate dispar, de regulă, în 24—48 de ore, fără sechele.

**Tratamentul.** Dacă bolnavul nu este în stare comatoasă şi prezintă numai o simplă stare de somnolenţă, se practică imediat spălătura gastrică (p. 101), chiar dacă fenotiazinele au fost ingerate în urmă cu mai mult de 6 ore, deoarece, după cum se ştie, ele întîrzie motilitatea şi evacuarea gastrică. La bolnavii în stare de comă, spălătura gastrică se practică după intubaţia traheală cu o sondă prevăzută cu balonaş obturator (p. 105) şi după stăpînirea terapeutică a convulsiilor, în cazul cînd acestea sînt prezente. Pentru îndepărtarea stării comatoase, unii autori recomandă fizostigmina. Astfel Bernards (1973) a obţinut îndepărta-

Scanned with OKEN Scanner

rea stării de comă la un bolnav de 18 ani, intoxicat cu tioridazină (1 670 mg) şi diazepam (100 mg), prin administrarea intravenoasă de fizostigmină, în doză de 4 mg. Această doză s-a repetat după 4 ore şi apoi de încă două ori, în 24 de ore. Fenomenele extrapiramidale pot fi mult ameliorate prin administrarea intravenoasă de difenhidramină, în doză de 1,5 mg/kg. Se tratează insuficienţa respiratorie acută (p. 137), insuficienţa circulatorie acută (p. 155) şi hipotermia. Bolnavul trebuie monitorizat ecg, pentru depistarea în timp util şi tratamentul prompt al tulburărilor de ritm (p. 154). Diureza forţată nu este indicată în intoxicaţia cu fenotiazine, deoarece acestea circulă în sînge legate de proteinele plasmatice (Beighton şi Wilkenson, 1967). De asemenea, hemodializa este ineficace, deoarece fenotiazinele nu trec prin membrana de celofan în cantităţi apreciabile (Avram şi McGinn, 1966). Adrenalina este contraindicată, pentru că produce aritmii, putînd precipita, mai ales la cardiaci, fibrilaţia ventriculară.

## Alcaloizii din Rauwolfia

Alcaloizii din *Rauwolfia* sînt substanţe care se găsesc în arbuştii din genul *Rauwolfia*, familia Apocinaceelor, care cresc în India, Ceylon, Malaesia, Africa Centrală, America Centrală şi America de Sud. Există peste 100 de specii, dar cele mai importante sînt : *Rauwolfia serpentina*, *Rauwolfia vomitoria* şi *Rauwolfia canescens* sau *heterophyla*, în rădăcinile cărora se află alcaloizii utilizaţi în terapeutică (Cuparencu, 1976).

**Clasificare.** Din punct de vedere al structurii chimice, alcaloizii din *Rauwolfia* derivă dintr-un nucleu de bază pentaciclic (Yohimban). Aceştia diferă între ei după structura radicalilor $R_1$ şi $R_2$, ataşaţi nucleului pentaciclic (fig. 12—2). Din punct de

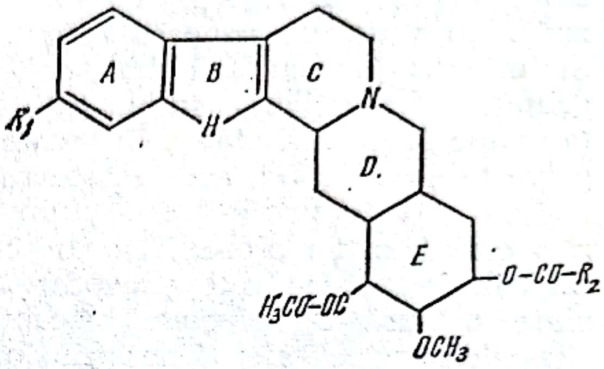


*Fig. 12—2* — Nucleul pentaciclic al alcaloizilor din *Rauwolfia*.

vedere farmacodinamic, cei peste 50 de alcaloizi din *Rauwolfia* au fost clasificaţi în două grupe : alcaloizi cu acţiune preponderent nervos-centrală, neuroleptică şi hipotensivă, ca rezerpina, deserpilina şi rascinamina, şi alcaloizi cu acţiune preponderent periferică neurosimpaticolitică, ca raubazina. Sirosingopina, cel de-al cincilea alcaloid folosit în terapeutică, are o acţiune farmacodinamică centrală şi periferică de aceeaşi intensitate. În tabelul 12—7 sînt redate denumirile comune ale principalilor alcaloizi din *Rauwolfia* şi denumirile comerciale ale preparatelor de uz curent în clinica terapeutică.

**Metabolism, mecanism de acţiune, toxicitate.** Alcaloizii din *Rauwolfia* sînt absorbiţi repede din tractul gastrointestinal şi de la locul injecţiei. După ingestie, primele efecte apar la 40—60 min., în cazul administrării subcutanate, la 30—50 min., cînd se foloseşte calea intramusculară şi la 10—20 min. cînd se administrează intravenos. Faptul că efectul alcaloizilor din *Rauwolfia* se instalează tardiv şi durează şi după eliminarea lor, arată că acţiunile farmacodina-

*Tabelul 12—7*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalilor alcaloizi din Rauwolfia**

*Reserpina*

| | |
|---|---|
| Alserin | Reserpex |
| Anquil | Reserpil |
| Apoplon | Reserpoid |
| Ascoserpina | Reserpur |
| Banasil | Resine |
| Bioserpine | Resperin |
| Crystoserpin | Restran |
| Cystoserpine | Rezerpin |
| Elserpine | Riserpa |
| Eskaserp | Rivasin |
| Eskaserpe | Roxel |
| Helfoserpin | Roxinoid |
| Hiposerpil | Sandril |
| Interpina | Sandron |
| Key-Serpine | Sedaraupin |
| Lemiserp | Sedaraupina |
| Neo-Atitensol | Serfin |
| Purserpin | Seripur |
| Quiescin | Serolfia |
| Raucap | Serpalan |
| Raudixoid | Serpaneurona |
| Raugal | Serpanray |
| Raulen | Serpasil |
| Rauloydin | Serpasol |
| Raupoid | Serpate |
| Raunervil | Serpazil |
| Raurine | Serpedin |
| Rausan | Serpen |
| Rau-Sed | Serpena |
| Rausedyl | Serpentil |
| Rauserpol | Serpentin |
| Rausingle | Serpentina |
| Rautrin | Serpicon |
| Rauvilid | Serpil |
| Rauwilid | Serpiloid |
| Rauwipur | Serpoid |
| Rauwoleaf | Serpine |
| Resercen | Serpivate |
| Reserlor | Sertabs |
| Reserp | Sertina |
| Reserpamed | Tamposerpine |
| Reserpene | Unilord |
| | Vio-Serpine |

*Deserpidina*

| | |
|---|---|
| Canascine | Raunorine |
| Desmethoxyreserpine | Raunormine |
| Harmonyl | Recanescine |

*Rescinamina*

| | |
|---|---|
| Anaprel | Rescamin |
| Moderil | Rescidan |
| Raupyrol | Reserpinine |
| Raurescin | Resipal |
| Rescaloid | Tenamine |

mice nu sînt directe, ci se datoresc transformărilor pe care aceştia le suferă în organsim. Studii cu izotopi radioactivi au arătat că după pătrunderea acestora în organism, alcaloizii psihoactivi din *Rauwolfia* se distribuie relativ uniform, dar cu o preponderenţă în ţesuturile bogate în lipide. Locul principal al biotransformării alcaloizilor din *Rauwolfia* este ficatul, unde aceştia sînt hidrolizaţi şi transformaţi în diferiţi metaboliţi. Se consideră că unul dintre aceştia, şi anume metilreserpatul, este metabolitul activ al rezerpinei. Atît o parte din substanţa activă, cît şi metaboliţii ei se elimină prin urină. Aproximativ 50% din dozele care se absorb pe cale orală sînt excretate în următoarele 3—4 ore, iar urme de substanţă pot fi decelate în urină timp de mai multe zile. S-a constatat, însă, că administrarea unei doze efective unice are efect de durată, pînă la 5 zile. De asemenea, s-a constatat că efectele se menţin timp de mai multe săptămîni după suspendarea unui tratament continuu (Ban, 1969), datorită caracterului cumulativ al acţiunii acestor alcaloizi. Acţiunea neuroleptică a rezerpinei este corelată cu depozitarea, eliberarea şi metabolizarea catecolaminelor şi serotoninei, care au rol de mediatori chimici sinergici în sistemul nervos central. După Brodie şi colab. (1959), rezerpina goleşte rezervoarele de serotonină (5-hidroxitriptamină) din creier şi alte ţesuturi. De asemenea, rezerpina împiedică încorporarea se-

rotoninei de către celule. Spolierea creierului de serotonină şi revărsarea ei asupra receptorilor ar fi cauza acţiunii liniştitoare a rezerpinei. După alţi autori, acţiunea liniştitoare a rezerpinei s-ar datora diminuării noradrenalinei cerebrale (Holzbauer şi Vogt, 1956). Se pare însă că sub acţiunea rezerpinei se modifică atît concentraţia catecolaminelor, cît şi a serotoninei cerebrale, rezerpina împiedicînd depunerea acestor monoamine în granulele de stocaj (Brodie şi colab., 1961). Astfel, sub acţiunea rezerpinei se produce treptat spolierea monoaminelor mobilizabile din depozite. Sînt însă autori (Sheppard şi Zimmerman, 1960) care susţin că între efectul farmacologic al rezerpinei şi conţinutul cerebral în amine biogene nu există nici o relaţie. Inhibiţia simpatică produsă în urma depleţiei catecolaminelor din creier explică fenomenele parasimpaticomimetice centrale. Acţiunea hipotensivă a rezerpinei s-ar datora atît unui mecanism central (deprimarea reflexelor presoare), cît şi unui mecanism periferic (spolierea catecolaminelor de la nivelul terminaţiilor simpatice şi al vaselor sanguine). Acţiunea alcaloizilor din *Rauwolfia* se exercită în special asupra hipotalamusului şi sistemului limbic, determinînd creşterea tonusului parasimpatic, care se exprimă prin fenomene parasimpaticomimetice centrale, ca mioza, bradicarida, congestia mucoasei nazale, creşterea secreţiei gastrice, greaţa, diareea şi salivaţia excesivă (Hollister, 1961). În acelaşi timp, tonusul simpaticului central poate fi sau nu inhibat. Depleţia concomitentă de norepinefrină şi serotonină din sistemul nervos central, care explică efectele terapeutice ale rezerpinei (sedarea şi reducerea tensiunii emoţionale), explică în acelaşi timp şi o serie de simptome şi semne care apar fie ca reacţii adverse, fie ca efecte ale supradozajului în intoxicaţiile acute: somnolenţa, oboseala, apatia, confuzia, ameţeala, halucinaţiile, coşmarurile, anxietatea, agitaţia şi depresiunea (Parker şi Murphy, 1961). Dozele mari de rezerpină pot determina convulsii, iar dozele mici, sensibilizarea la stimuli, ca electroşocul, hipoglicemia insulinică şi drogurile convulsivante (Bracha şi Hess, 1956). De asemenea, supradozajul şi chiar dozele terapeutice pot determina tulburări motorii de origine centrală, ca spasm muscular, tremor, inexpresivitate mimică şi variate tipuri de disfonie (Stead şi Wing, 1955). Nu s-a stabilit încă doza letală pentru om şi nu au fost încă publicate cazuri fatale.

**Simptome şi semne.** Sindromul clinic determinat de ingestia de doze mari de rezerpină sau de supradozarea parenterală a acesteia constă din exagerarea sau intensificarea tuturor efectelor farmacologice şi a efectelor secundare care se întîlnesc la dozele terapeutice. Unii bolnavi prezintă deprimare nervoasă centrală de grade variate, însoţită excepţional de catatonie (Plummer şi colab., 1954 ; Hubbard, 1955). Uneori, se instalează coma, care este de lungă durată, dar superficială, aşa încît bolnavul poate fi trezit la stimuli intenşi sau chiar liminari. O tulburare frecventă la majoritatea bolnavilor este vasodilataţia periferică, responsabilă de congestia conjunctivelor şi a feţei, uneori de eritemul generalizat persistent şi de edemul mucoasei nazale. De regulă, tensiunea arterială nu se prăbuşeşte, starea de şoc întîlnindu-se excepţional de rar. În studiul nostru, efectuat pe un număr

Scanned with OKEN Scanner

de 50 de cazuri de intoxicaţie acută voluntară prin ingestie de rezerpină, nu a existat nici un pacient cu stare de şoc şi nici hipotensiune arterială severă. Unii bolnavi mai pot prezenta şi hipotermie. În formele uşoare de intoxicaţie, putem întîlni următoarele simptome şi semne: somnolenţă, apatie, anxietate, ameţeli, confuzie, agitaţie, halucinaţii, depresiune cu tentativă de suicid, mioză, salivaţie, vărsături, diaree, tulburări motorii de tip extrapiramidal (rigiditate musculară a membrelor inferioare, tremor şi variate tipuri de distonie şi catatonie).

**Tratamentul.** În intoxicaţiile prin ingestie este indicată spălătura gastrică (p. 101) sau administrarea de apă şi provocarea de vărsături (p. 99). În cazurile severe, se aplică terapia funcţională a stării comatoase (p. 175), insuficienţei cardiovasculare (p. 152 şi 159) şi hipotermiei. În formele uşoare, în care predomină disfuncţiile motorii, se aplică medicaţia antiparkinsoniană (Romparkin, L-Dopa, Viregyt), în doze adecvate. Analepticele sînt contraindicate, din cauza riscului convulsiilor, iar vasopresoarele, fie din cauza ineficacităţii lor (efedrina), fie din cauza unui răspuns cardiovascular exagerat (adrenalina). Perfuzia de lichide volumice, în scopul redresării tensiunii arteriale, trebuie efectuată lent, pentru a evita suprasolicitarea funcţiei contractile a miocardului, prin creşterea bruscă a volemiei.

## Butirofenonele

Butirofenonele, al căror prototip este Haloperidolul, prezintă similitudine structurală cu acidul gama-aminobutiric. Nucleul comun din care derivă butirofenonele este reprezentat în figura 12—3. Ele au proprietăţi neuroleptice intense, comparabile cu cele mai active fenotiazine. Pe lîngă efectul antipsihotic, medicamentele din acest grup sînt antiemetizante şi analgezice (Cuparencu, 1976). În tabelul 12—8 sînt

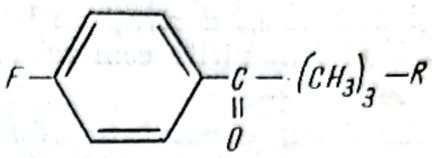

*Fig. 12—3* — Nucleul fluorobutirofenonelor.

*Tabelul 12—8*

**Principalii derivaţi de butirofenonă şi denumirile lor comerciale**

| | |
|---|---|
| *Haloperidol* | |
| Aldol | Serenace |
| Aloperidol | Serenase |
| Haldol | Serenelfi |
| Haloperidol | |
| *Trifluperidol* | |
| Trifluperidol | Triperidol |
| Psicoperidol | |
| *Metilperidol* | |
| Luvatren | Luvatrena |
| *Floropipamida* | |
| Dipiperon | Piperonyl |
| *Fluanisona* | |
| Fluanisone | Sedalande |
| Haloanison | |
| *Benzperidol* | |
| Concilium | Frenactyl |
| Frenactil | Glianimon |
| *Droperidol* | |
| Dehydrobenzperidol | Droleptan |
| Dridol | Inapsin |
| *Pimozid* | |
| Pimozide | Orap |

redaţi principalii derivaţi de butirofenonă şi denumirile comerciale ale unor preparate.

**Metabolism, mecanisme de acţiune, toxicitate.** Haloperidolul ingerat se absoarbe rapid şi complet, concentraţia plasmatică maximă fiind atinsă după 2—6 ore de la ingestie. Nivelul plasmatic atins rămîne în platou, durînd aproximativ 70 de ore, după care descreşte lent. Medicamentul persistă în sînge timp de săptămîni după ingestia chiar a unei cantităţi mici. După trei ore de la administrare, butirofenonele se distribuie în special în ficat şi, în cantităţi mai mici, în plămîni, rinichi, creier, splină şi cord. Ficatul reprezintă principalul sediu al biotransformării butirofenonelor. Haloperidolul începe să se excrete prin urină la aproximativ 2 ore de la ingestie, atingînd maximum după 4 ore. În interval de 5 zile, aproximativ 40% din substanţă se elimină prin urină, restul se excretă lent, în intervale pînă la 30 de zile de la administrarea substanţei, datorită legăturilor acesteia cu proteinele, în special la nivelul membranelor celulare. Nu se cunoaşte exact mecanismul de acţiune a butirofenonelor. Una din ipoteze (Venning, 1963) consideră că efectele neurolepticelor, în general, sînt mediate de mecanismele inhibitorii ale sistemului extrapiramidal (în mod normal, ganglionii bazali exercită o oarecare influenţă inhibitorie asupra sistemului activator reticulat). O altă ipoteză (Janssen, 1966) susţine că acţiunea cea mai importantă a butirofenonelor se exercită în ariile specifice ale sistemului extrapiramidal, proprietăţile antipsihotice fiind legate de acţiunea lor asupra permeabilităţii membranei celulare, permeabilitate reglată în bună măsură de către sistemul acid glutamic—acid gama-aminobutiric. Neurolepticele, în general, dar mai ales butirofenonele, ar bloca gama-receptorii, ceea ce-i face inaccesibili acidului glutamic. Butirofenonele ar inhiba mecanismele de transport ale dopaminei, noradrenalinei şi ale neurotransmiţătorilor ipotetici similari din sistemul nervos central (prin membrana celulară). Efectele toxice cele mai importante ale butirofenonelor şi în special ale celor două substanţe reprezentative din acest grup (haloperidol şi trifluperidol) se exercită mai ales la nivelul sistemului nervos extrapiramidal. Dealtfel, tulburările motorii de tip extrapiramidal apar şi la subiecţii cărora li s-au administrat doze terapeutice de haloperidol sau de alte preparate din acest grup. Unii autori (Haase, 1965) consideră că doza antipsihotică, la un bolnav, trebuie stabilită în raport cu apariţia unui tremur fin al extremităţilor, care poate fi depistat la proba scrisului de mînă. S-a considerat că dacă fenomenele motorii extrapiramidale fine sînt absente, dozele sînt prea mici, iar acţiunea neurolepticului este insuficientă din punct de vedere psihofarmacologic. Nu se cunosc dozele letale ale butirofenonelor.

**Simptome şi semne.** Intoxicaţia acută cu butirofenone se caracterizează, din punct de vedere simptomatologic, prin tulburări psihice, neurologice şi cardiovasculare. În formele uşoare de intoxicaţie acută, predomină sindromul extrapiramidal hipokinetic şi akinetic, caracterizat prin absenţa mişcărilor spontane şi inexpresivitate mimică. Akinezia este însoţită de rigiditate şi tremor. Unii bolnavi prezintă simptomatologia unor psihoze toxice, manifestate

Scanned with OKEN Scanner

prin stări delirante şi confuzionale, cu agitaţie, dezorientare şi halucinaţii. Sindromul confuzional delirant se întîlneşte mai des în intoxicaţiile cu fluoropipamidă şi trifluperidol decît în cele cu haloperidol. O serie de bolnavi prezintă în plus hipotensiune ortostatică. În formele medii şi grave de intoxicaţie acută, predomină tulburările motorii extrapiramidale, hiperkinetice, care interesează cu deosebire musculatura capului şi gîtului, fenomene ce evocă tetanosul sau encefalita : spasme peribucale, protruzie linguală, trismus, dificultăţi de deglutiţie, crize oculogire, torticolis, spasme cu hiperextensia gîtului şi trunchiului (Frejaville şi colab., 1975). Rareori, bolnavii prezintă akatisie — tulburare a activităţii psihomotorii, caracterizată prin imposibilitatea de a păstra poziţia şezînd. Această tulburare apare şi după tratamentul îndelungat cu neuroleptice în doze mari, intrînd în componenţa aşa-numitului „sindrom extrapiramidal neuroleptic". De asemenea, în rare cazuri, bolnavii prezintă convulsii epileptiforme. În tabloul clinic al intoxicaţiilor acute severe se mai descriu : sudoraţia profuză, paloarea şi hipertermia, deseori prezentă.

**Tratamentul.** Tulburările extrapiramidale se combat prin administrarea de antiparkinsoniene (Romparkin, L-Dopa, Viregyt, Diparcol). În rest, se aplică terapia simptomatică şi funcţională.

## Tioxantenele

Tioxantenele sînt medicamente neuroleptice care, din punct de vedere chimic, au ca structură de bază nucleul tioxantenic, asemănător cu

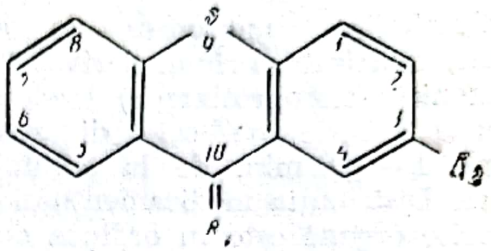

*Fig. 12—4* — Nucleul tioxantenic.

nucleul de fenotiazină (fig. 12—4). Acest nucleu provine din cel fenotiazinic, prin substituirea atomului de azot din poziţia 10, cu un atom de carbon. Medicamentele din acest grup (tabelul 12—9) diferă după

*Tabelul 12—9*

**Principalii derivaţi tioxantenici şi denumirile lor comune comerciale**

| | |
|---|---|
| *Clorprotixen* | |
| Quinlan | Tarasan |
| Tactaran | Tarassan |
| Taractan | Truxal |
| Taractaran | |
| *Clopentixol* | |
| Cyatyl | Sordinol |
| *Flupentixol* | |
| Fluanxol | |
| *Tiotixen* | |
| Navane | Orbinamon |
| *Tremaril* | |
| Tremaril | Trest |

structura chimică a radicalilor $R_1$ şi $R_2$ ataşaţi nucleului tioxantenic. Comparativ cu fenotiazinele, tioxantenele au o acţiune antipsihotică mai puternică, sînt mai bine tolerate şi produc fenomene secundare mai rar sau mai puţin intense decît fenotiazinele.



Scanned with OKEN Scanner

**Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate.** Primul derivat tioxantenic (cloroprotixenul) se absoarbe repede pe cale digestivă, după 15—30 min. de la administrare. Distribuția medicamentului în diferite organe este în ordinea descrescîndă a concentrației : ficat, plămîni, rinichi, creier, musculatura scheletică, splină și țesuturile adipoase (Petersen și Nielsen, 1964). Biotransformarea cloroprotixenului are loc prin oxidare, iar metaboliții se elimină prin rinichi, bilă și intestin. Mecanismul de acțiune nu este încă cunoscut. Acțiunea tioxantenelor este însoțită de parasimpaticotonie, de ușoară depresie a funcțiilor formației reticulare din trunchiul cerebral și de stimularea structurilor sistemului limbic (Ciurezu și Timofte, 1973). Tioxantenele inhibă centrii bulbari ai vomei și acționează asupra centrilor termoreglatori din hipotalamus (efect hipotermizante). Cloroprotixenul are atît proprietăți antidepresive, cît și analgezice. Toxicitatea medicamentelor din acest grup nu este suficient studiată. Administrate în doze terapeutice, tioxantenele pot produce, ca reacții adverse, manifestări de tip extrapiramidal, dar cu o incidență și o intensitate mult mai reduse decît acelea înregistrate în cursul tratamentului cu fenotiazine. Au mai fost semnalate convulsii și o reacție hipertermică de origine centrală. Uneori, produc hipotensiune ortostatică, tahicardie sinusală și tahicardie paroxistică. Mecanismul aritmiilor induse de acestea nu este cunoscut.

**Simptome și semne.** Cazurile de intoxicație cu tioxantene sau derivații acestora sînt rare. Ingestia de doze masive poate provoca convulsii, comă, hipotensiune arterială, tahicardie și tulburări de tip extrapiramidal, cu caracter uneori persistent.

**Tratamentul.** Tulburările de tip extrapiramidal sînt influențate favorabil de medicația antiparkinsoniană, iar convulsiile, de medicație anticonvulsivantă (p. 181). În rest, se aplică măsurile de terapie simptomatică și funcțională. Ca și în cazul fenotiazinelor, folosirea adrenalinei, ca vasopresor, este contraindicată, deoarece poate induce fibrilația ventriculară.

## Antidepresivele triciclice

Antidepresivele triciclice sînt un grup de substanțe psihotrope, care acționează asupra stărilor depresive endogene, dar sînt eficace și în stările reactive. Antidepresivele triciclice au o acțiune sedativă, asemănătoare cu cea a fenotiazinelor și mai intensă decît cea a benzodiazepinelor. În ultimii 15 ani, numărul cazurilor de intoxicații acute cu antidepresive triciclice a crescut progresiv, datorită — printre altele — și faptului că aceste medicamente sînt prescrise nu numai de psihiatri, ci și de medicii de alte specialități (Klerman și Hirschfeld, 1978). După structura lor chimică, antidepresivele triciclice se împart în derivați iminodibenzilici, iminostilbenici, dibenzocicloheptenici și alte substanțe antidepresive triciclice (tabelul 12—10). Antidepresivele cele mai des folosite și mai bine cunoscute sînt imipramina (fig. 12—5) și amitriptilina (fig. 12—6).

**Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate.** Absorbția digestivă a antidepresivelor triciclice este lentă și progresivă din două considerente : medicamentele, fiind baze slabe, sînt

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 12—10*

**Clasificarea, denumirile comune şi comerciale ale antidepresivelor triciclice**

A. DERIVAŢI IMINODIBENZILICI

*Imipramina*

| | |
|---|---|
| Antideprin | Melipramin |
| Deprinol | Probipen |
| Imizin | Surplix |
| Irmin | Tofranil |

*Desipramina*

| | |
|---|---|
| Norpramin | Sertofren |
| Petrofan | |

*Trimipramina*

| | |
|---|---|
| Stangyl | Surmontil |

*Clomipramina*

Anafranil

B. DERIVAŢI IMINOSTILBENICI

*Opipramolul*

| | |
|---|---|
| Dinsidon | Insidon |
| Ensidon | Nisidana |

*Carbamazepina*

| | |
|---|---|
| Tegretal | Tegretol |

C. DERIVAŢI DIBENZOCICLOHEPTENICI

*Amitriptilina*

| | |
|---|---|
| Adepril | Teperin |
| Elavil | Triptanol |
| Horizon | Tryptanol |
| Laroxyl | Tryptisol |
| Saroten | Tryptizol |
| Sarotex | Uxen |

*Nortriptilina*

| | |
|---|---|
| Acetexa | Noritren |
| Allegron | Nortriptilin |
| Arentyl | Sensival |
| Noritrelin | Vividyl |

*Protriptilina*

| | |
|---|---|
| Concordin | Vivactil |
| Triptil | Vivacetyl |
| Tryptil | |

*Noxiptilina*

Agedal

D. ALTE ANTIDEPRESIVE TRICICLICE

*Melitracenul*

| | |
|---|---|
| Dixeran | Trausabum |

*Dibenzepina*

| | |
|---|---|
| Neodit | Noveril |

*Protiadena*
*Dimetacrina*

Istonil

*Doxepina*

| | |
|---|---|
| Sinequan | Aponal |

ionizate în totalitate în stomac ; acţiunea lor anticolinergică inhibă peristaltismul digestiv şi întîrzie absorbţia intestinală (Gaultier şi Pebay-Peyroula, 1971). De aceea spălătura gastrică este eficace chiar dacă se aplică tardiv, după 4—6 ore de la ingestie. Absorbţia intramusculară este mai rapidă (5—10 min.) faţă de cea digestivă (30—60 min.). După absorbţie, imipramina şi metabolitul său activ, desipramina, se

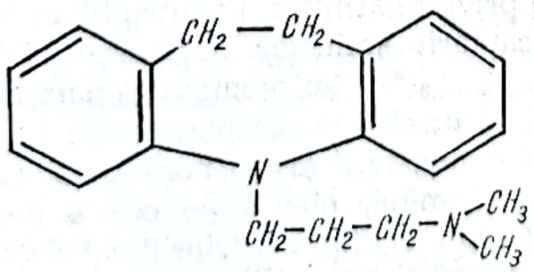

*Fig. 12—5* — Imipramina.

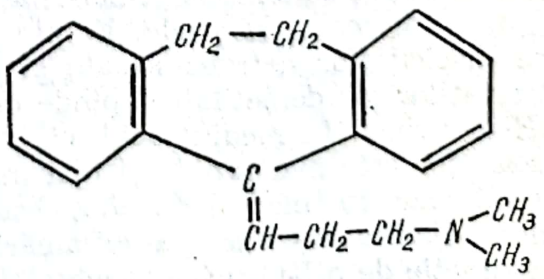

*Fig. 12—6* — Amitriptilina.

leagă forte de proteinele plasmatice (numai 10% se găsesc sub formă liberă în plasmă), în special de albumine. Legarea de proteine și liposolubilitatea acestor substanțe determină sechestrarea lor la nivelul țesuturilor, pe care le părăsesc foarte lent; este evidentă, deci, ineficacitatea diurezei osmotice (Hollister, 1978). Concentrațiile plasmatice sînt relativ mici comparativ cu concentrațiile tisulare, datorită distribuției rapide a acestor medicamente. Studiul repartiției în organism a imipraminei, efectuat la un bolnav decedat, care ingerase 4,5 g de imipramină, a arătat că stocarea în diferitele viscere și țesuturi, în ordinea concentrațiilor descrescînde, este următoarea (Hermann și Pulver, 1960): splină, ficat, suprarenale, plămîni, creier, rinichi, perete intestinal, miocard, mușchi scheletali, cerebel, tiroidă, țesut grăsos, plasmă. Antidepresivele triciclice sînt biotransformate, îndeosebi la nivelul microzomilor hepatici, unde au loc mai multe tipuri de reacții, rezultînd derivați demetilați, hidroxilați, de oxidoreducere și conjugare (Tillement, 1973). Antidepresivele triciclice se elimină prin urină, în principal sub formă de metaboliți (99—99,5% din doza absorbită). Studii efectuate cu imipramină marcată cu $C^{14}$ au arătat că la om, 40% din doza administrată se elimină în 24 de ore de la absorbție și 70%, după 72 de ore. În proporții asemănătoare se elimină și nortriptilina, opipramolul și altele. Eliminarea triciclicelor netransformate și a derivaților lor demetilați depinde de pH-ul urinei. În mediul acid, eliminarea lor este mai rapidă și mai intensă, iar în mediul alcalin, este mult diminuată. Variația eliminării în funcție de pH-ul urinar se explică prin faptul că la pH acid, antidepresivele triciclice și metaboliții lor demetilați ionizează și se elimină, în timp ce la pH alcalin, nu sînt disociați și suferă probabil un proces de reabsorbție. Acidifierea urinei cu clorură de amoniu crește eliminarea triciclelor și a metaboliților lor, dar într-o proporție destul de mică pentru ca tratamentul prin diureză osmotică acidifiantă să fie eficace (Tillement, 1973). După ingestia unei doze de 2 000 mg de imipramină, eliminarea urinară a acesteia nu depășește 150 mg, deci riscul accidentelor cardiace persistă în cursul intoxicațiilor acute cu acest drog. Fenomenul se explică prin faptul că fixarea rapidă a drogului la nivelul țesuturilor nu lasă decît o mică parte din acesta în sectorul vascular (absorbția de 2 g de imipramină realizează o concentrație plasmatică de numai 1 mg/litru). Acest fapt are o implicație terapeutică esențială, explicînd motivul pentru care excreția urinară a antidepresivelor triciclice este neglijabilă, deși *clearance*-ul urinar al acestora este mare. Mecanismul de acțiune al antidepresivelor tricicle constă, în esență, în blocarea recaptării neurotransmițătorilor (transmițătorii monoaminergici) de către terminațiile presinaptice (Dresse, 1978). Acest blocaj are drept consecință creșterea concentrației de noradrenalină și serotonină la nivelul receptorilor postsinaptici. Între antidepresivele triciclice există diferențe în ceea ce privește afinitatea pentru blocarea recaptării aminelor neurotransmițătoare. Astfel, imipramina și nortriptilina blochează recaptarea atît a serotoninei, cît și a noradrenalinei, desipramina, numai pe cea a noradrenalinei, iar amitriptilina, clomipramina și maprotilina, numai pe cea a serotoninei. Toxicitatea antidepre-

Scanned with OKEN Scanner

sivelor triciclice este astăzi din ce în ce mai bine cunoscută. Administrate în doze terapeutice, pot determina efecte secundare atropinice sau anticolinergice, printre care : uscăciunea gurii, pierderea acomodării vizuale, constipaţia, retenţia de urină, tahicardia, sudoraţiile profuze şi hipotensiunea ortostatică ce se însoţeşte de vertije şi lipotimii. Efectele secundare asupra sistemului nervos central constau din tremurături, confuzie, spasme, convulsii, disartrie, parestezii, paralizie şi ataxie. Triciclicele pot, de asemenea, să precipite apariţia unei psihoze maniace sau schizofrenii, la subiecţii cu tulburări psihice pînă atunci subclinice. Este de reţinut că tremurăturile provocate de antidepresivele triciclice nu răspund la medicaţia antiparkinsoniană. Primele semne de toxicitate se manifestă la nivelul sistemului nervos central prin iluzii vizuale, disociaţii, halucinaţii şi confuzii. Tot ca fenomene secundare, menţionăm artimiile cardiace, moartea subită, modificările electrocardiogramei (aplatizarea sau inversarea undelor T) şi tulburările de conducere atrioventriculare şi intraventriculare. La om, doza de imipramină de 10 mg/kg provoacă efecte secundare, iar doza de 40 mg/kg poate fi fatală, moartea survenind prin efectele toxice ale drogului asupra sistemului nervos central şi asupra inimii. O doză totală de 750 mg imipramină a provocat moartea unui adult tînăr în vîrstă de 16 ani (Rohner şi Sanford, 1975). S-a constatat că proporţia de morţi subite la bolnavii cardiaci, supuşi tratamentului cu amitriptilină, este mult mai mare decît la cei cu cord indemn (Coull şi colab., 1970 ; Moir şi colab., 1972). Observaţia este valabilă şi pentru imipramină, proporţia morţilor subite fiind dublă. După Moir şi colab. (1972), sînt posibile mai multe mecanisme ale toxicităţii amitriptilinei : dominanta simpatică ce rezultă din acţiunea anticolinergică a amitriptilinei, ca şi capacitatea drogului de a bloca captarea catecolaminelor, măresc susceptibilitatea la aritmii cardiace ; interacţiunea cu alte medicamente administrate bolnavilor cardiaci, posibil cu digoxinul ; alterarea metabolismului toxicului, care poate determina, cînd este administrat timp mai îndelungat, apariţia de doze toxice în sînge şi ţesuturi, responsabile de aritmii şi de blocuri cardiace.

**Simptome şi semne.** Tabloul clinic pe care-l realizează intoxicaţia acută cu antidepresive triciclice diferă în oarecare măsură de la un compus la altul. Cel mai bine studiate sînt tulburările clinice pe care le produc imipramina şi amitriptilina.

*Imipramina.* Tabloul clinic al intoxicaţiei cu imipramină se caracterizează prin prezenţa unui sindrom atropinic, prin tulburări cardiovasculare, tulburări nervoase şi alte manifestări (Bismuth şi Rudler, 1969 ; Gaultier şi Pebay-Peyroula, 1971). Sindromul atropinic moderat este prezent în toate cazurile, chiar în formele uşoare de intoxicaţie. Astfel, midriaza bilaterală este un simptom precoce cvasiconstant, care se observă la intoxicaţii cu starea de conştienţă păstrată. Midriaza reacţionează foarte puţin sau deloc la excitaţia luminoasă. Cînd midriaza însoţeşte starea comatoasă, poate fi interpretată greşit ca semn de decerebrare anoxică. Un al doilea semn atropinic sau anticolinergic esenţial este creşterea frecvenţei cardiace, care nu trebuie luată drept indice de toxicitate cardiacă, aceasta manifestîndu-se tardiv prin bradicardie

Scanned with OKEN Scanner

și alte tulburări. Sindromul atropinic este completat de semne ca : starea de agitație, prezentă în primele ore ale evoluției intoxicației, și retenția de urină — invariabil prezentă în cursul stărilor comatoase. Semnele neurologice constau, în principal, în tulburări ale stării de conștiență, convulsii, semne piramidale și alte semne neurologice. Intoxicația cu imipramină provoacă, de regulă, o stare de obnubilare, mai mult sau mai puțin profundă care — în cazurile severe, cînd absorbția de toxic depășește 2 g sau cînd toxicul se asociază cu alte medicamente — evoluează către comă de gradul II sau III. Coma se instalează la 1—3 ore de la ingestie și este însoțită de cele mai multe ori de un răspuns coordonat la incitațiile nociceptive. Durata comei depășește rareori 24 de ore iar remisiunea ei este urmată de o fază de obnubilare, cu agitație psihomotorie necoordonată, care poate persista mai multe ore. Bolnavul prezintă disartrie cu voce explozivă, așa încît pronunția cuvintelor este greu de deslușit ; este dezorientat, deseori prezintă halucinații și tresăriri musculare declanșate de stimuli minori. Unii bolnavi prezintă convulsii generalizate. Acestea sînt întotdeauna precoce, cedează rapid la medicația anticonvulsivantă și dispar după primele ore de la intoxicație. Examenul neurologic pune în evidență semne piramidale cu reflexul cutanat plantar în extensie bilateral, reflexe osteotendinoase vii, difuze, care se însoțesc de trepidații epileptoide ale picioarelor și de hipertonie. Uneori, în absența datelor de anamneză, un asemenea tablou neurologic evocă o iritație piramidală de altă etiologie, obligîndu-ne să efectuăm puncția lombară. Tulburările cardiovasculare derivă din toxicitatea antidepresivelor triciclice asupra miocardului, care a fost demonstrată atît experimental, cît și la om (Alexander și Nino, 1969 ; Chaihne și Castellanos, 1971 ; Sedal și colab., 1972 ; Fournier, 1973 ; Fowler și colab., 1976). De aceea, înregistrarea traseului ecg, de mai multe ori pe zi, este obligatorie, dacă nu există posibilități de supraveghere electroscopică continuă. Bolnavii prezintă tulburări de conducere, de ritm și de repolarizare, cu predominanța primelor. Tulburarea principală de conducere atrioventriculară este blocul AV de gradul I și, mai rar, blocul AV de gradul II. Conducera intramiocardică este însă cel mai des interesată, exteriorizîndu-se pe ecg prin lărgirea progresivă a complexelor QRS, în special în partea lor terminală, modificare difuză, prezentă în diversele derivații, fără o predominanță asupra unuia sau altuia din ventricule. Lărgirea complexului QRS, care depășește 0,10 s, este mai vizibilă în $D_2$. Uneori, putem constata un bloc de ramură. În cazurile severe, traseul electrocardiografic capătă aspect sinusoidal, simulînd tahicardia ventriculară. Aceste tulburări majore de conducere intraventriculară pot fi responsabile de fenomene de reintrare, care se manifestă pe traseul electric prin extrasistole ventriculare izolate sau prin aspecte de „torsade de pointe“ degradate. Tulburările de ritm stau pe planul al doilea față de cele de conducere, ele fiind provocate de creșterea excitabilității miocardice de către toxic. Tahicardia inițială este provocată, așa cum am mai spus, de efectul anticolinergic sau atropinic al imipraminei. Bradicardia terminală are însă un indice de gravitate mult mai mare, dispariția activității sinoatriale ducînd la un ritm idioventricular și,

Scanned with OKEN Scanner

mai rar, la fibrilaţie atrială. Uneori apar accese de tahicardie joncţională cu bloc intraventricular, care simulează tahicardia ventriculară regulată, consecinţe de asemenea ale tulburărilor de conducere. Alteori apar complexe mult lărgite, variabile de la un moment la altul, care evocă prezenţa de focare ectopice de hiperexcitabilitate, dar acestea sînt în realitate conduceri decrementiale inegale de la o zonă la alta a miocardului şi de la un moment la altul. Tulburările de repolarizare sînt aproape constante şi persistă mai multe zile. Ele constau în aplatizarea sau inversarea undelor T (fără legătură cu vreo tulburare metabolică) şi în subdenivelarea segmentului ST (care are semnificaţia unei ischemii subendocardice difuze). Intervalul QT este deseori alungit, fără să fie vorba de o hipocalcemie. Intricarea tulburărilor de conducere cu tulburările de repolarizare realizează trasee ecg particulare, în absenţa tratamentului. Astfel, putem constata complexe QRS mult distanţate, considerabil lărgite, unde unda rapidă se racordează imediat la un segment ST subdenivelat, în care este înglobată şi unda T ; acest ansamblu de unde formează o sinusoidă de aspect particular, care face imposibilă distingerea elementelor componente. În acest stadiu, riscul stopului cardiac este major, iar odată instalat, acesta este refractar la masajul cardiac şi chiar la antrenarea electrosistolică. În intoxicaţiile severe se constată hipotensiune arterială de origine cardiogenică, care se remite paralel cu ameliorarea tulburărilor electrocardiografice. Studiul timpilor sistolici, la bolnavii intoxicaţi, a arătat scăderea contractilităţii miocardului (Müller şi Bruckhardt, 1974). Este important de reţinut că manifestările cardiovasculare sînt independente de perturbările neurologice ; acestea din urmă apar precoce şi au scurtă durată, în timp ce perturbările cardiovasculare sînt tardive şi durează cel puţin cîteva zile. Accesele convulsive favorizează totuşi tulburările de conducere. Celelalte manifestări clinice care survin în intoxicaţia cu imipramină, ca greaţa, vărsăturile, cianoza, ameţeala, hipotermia sau hiperpirexia, sînt manifestări nespecifice. Deprimarea ventilaţiei pulmonare este consecinţa tulburărilor nervoase centrale, ca şi a încărcării bronşice. Excepţional de rar, poate surveni edemul pulmonar, în absenţa hiperinflaţiei hidrice terapeutice. Electrocardiograma arată modificări minore şi numai rareori, anomalii tipice.

*Amitriptilina şi alte antidepresive triciclice.* În ultimii ani, a crescut proporţia intoxicaţiilor accidentale şi voluntare cu amitriptilină (mai puţin cu celelalte antidepresive triciclice). În intoxicaţia cu amitriptilină, clorimipramină, trimeprimină, opipramol şi doxepină, stările comatoase sînt mai frecvente, iar convulsiile mai rare decît în intoxicaţia cu imipramină. Intoxicaţia acută cu amitriptilină se manifestă în special prin tulburări nervoase, ca agitaţie, nelinişte, halucinaţii, convulsii, comă şi deprimare respiratorie (Steel şi colab., 1967). Manifestările cardiovasculare sînt întotdeauna prezente la bolnavii care au ingerat doze mari. Au fost comunicate cazuri de bloc atrioventricular (Smith şi Rusbatch, 1967), bradicardie urmată de oprire cardiacă refractară (Williams şi Sherter, 1971), tahicardie ventriculară (Scollins şi colab., 1973), prelungirea intervalului P—R, bloc de ramură dreaptă şi o marcată deviaţie axială dreaptă (Waun Ki Hong

și colab., 1974), tahicardie sinusală, insuficiență cardiacă și infarct miocardic (Rasmussen, 1965 ; Williams și Sherter, 1971). Electrocardiograma arată, ca și în intoxicația cu imipramină, lărgirea complexului QRS și modificări marcate ale segmentului ST. Aceste modificări au o valoare deosebită în diagnosticul diferențial al intoxicațiilor de origine necunoscută. Astfel, prezența undei qR și supradenivelarea segmentului ST în $V_1$ simulează infarctul miocardic, în unele cazuri (Barnes și colab., 1968). În intoxicațiile mai puțin severe cu amitriptilină, ca și în cele cu imipramină, modificările ecg se pot rezuma doar la tahicardie sinusală și aplatizarea undelor T (Lancaster și Foster, 1959 ; Steel și colab., 1967). Efectele cardiotoxice ale amitriptilinei se exercită îndeosebi la bolnavii cardiaci, chiar la administrarea unor doze terapeutice. Intoxicația acută cu protriptilină provoacă o simptomatologie foarte complexă. Greenblat și colab. (1974) comunică un caz cu evoluție fatală. Era vorba de un bărbat, în vîrstă de 28 de ani, care a ingerat o doză mare de protriptilină hidroclorică (Vivactyl). La cîteva ore de la ingestie, bolnavul a prezentat stare de agitație, hiperpirexie și accese convulsive repetate. Ulterior, s-a instalat starea comatoasă, însoțită de deprimare respiratorie. Cazul a evoluat cu multiple complicații : rabdomioliză, mioglobinurie, hipotensiune refractară, insuficiență renală acută și coagulare diseminată intravasculară.

**Tratamentul** intoxicației acute cu antidepresive triciclice comportă dificultăți, deoarece aceste droguri, fiind foarte liposolubile și fixîndu-se masiv în țesuturi și de proteinele plasmatice, nu pot fi eliminate cu ușurință prin metodele moderne de epurare.

*Evacuarea toxicului din tubul digestiv.* Cînd este aplicată precoce, spălătura gastrică efectuată cu suspensie de cărbune activat (p. 101) reprezintă măsura terapeutică definitorie pentru evoluția ulterioară a bolnavului. Studii recente (Crome și colab., 1977) au arătat eficacitatea deosebită a cărbunelui activat, care adsoarbe rapid nortriptilina. Testele efectuate *in vitro* au arătat că 5 g de cărbune activat au capacitatea de a adsorbi aproximativ 300 mg de nortriptilină. Ca și spălătura gastrică, administrarea orală de cărbune activat este metoda terapeutică cea mai eficace, dacă se aplică în prima oră de la ingestia toxicului. Crome și colab. (1977) recomandă cărbunele activat ca mijloc de prim ajutor, administrat per os în doză unică sau repetată, după spălătura gastrică (la bolnavii comatoși, spălătura gastrică efectuată după intubație traheală trebuie să fie urmată de introducerea pe tub a unei doze de cărbune activat). Spălătura gastrică trebuie practicată atît la bolnavii cu starea de conștiență păstrată, cît și la cei în stare comatoasă ; la aceștia din urmă, intubația traheală cu o sondă prevăzută cu balonaș obturator, care este obligatorie, întrucît asigură etanșeitatea sondei traheale și evită aspirația gastrică. Spălătura gastrică poate fi aplicată în special la bolnavii comatoși, chiar și după 12—24 de ore (Fournier, 1973), deoarece acțiunea anticolinergică a antidepresivelor triciclice încetinește evacuarea gastrică. Spălătura gastrică trebuie să se facă cu suspensie de cărbune activat sau cantități mari de apă (pînă la 20—30 litri), pînă cînd reacția lichidului de spălătură gastrică cu reactivul specific pe bază de bi-

Scanned with OKEN Scanner

cromat de potasiu nu mai pune în evidenţă toxicul. Riscul hemodiluţiei şi hiperhidratării se înlătură prin adăugarea, în lichidul de spălătură, a unor cantităţi moderate de clorură de sodiu, în special la copii. În cazurile de intoxicaţie severă, unii autori (Bourgeois-Pierre, 1967) au recomandat gastrostomia, ca şi spălătura intestinală cu ser fiziologic, după o tehnică specială, cu ajutorul unei sonde care este trecută prin pilor. Această intervenţie lungă şi laborioasă, în care cantitatea de ser fiziologic folosită poate să ajungă pînă la 30 litri (pînă cînd reacţia cu bicromat de potasiu devine negativă), nu mai este astăzi folosită decît sporadic. După spălătura gastrică, se introduce pe sondă o doză de sulfat de sodiu sau de magneziu, în scop purgativ. În cazurile care evoluează cu pareză intestinală, purgativul salin trebuie evitat, deoarece el poate sechestra o cantitate mare de lichid în intestin. Dată fiind existenţa ciclului enterohepatic în absorbţia şi metabolizarea antidepresivelor triciclice, s-a mai propus aspiraţia continuă a bilei din duoden, dar trecerea sondei prin pilor întîmpină dificultăţi. De asemenea, s-a mai propus spălătura gastrică continuă, pentru considerentul că toxicul s-ar elimina prin sucul gastric ; se pare însă că metoda nu este eficace.

*Eliminarea toxicului din sînge şi ţesuturi.* Diureza forţată este ineficace sau aproape ineficace, datorită concentraţiei plasmatice mici a antidepresivelor triciclice şi a fixării lor de proteinele plasmatice, care le vehiculează. Chiar dacă se aplică diureza forţată acidifiantă (acidifierea cu clorhidrat de arginină sau clorură de amoniu creşte *clearance*-ul renal al acestor droguri), cantitatea de toxic eliminată prin urină este aproape neglijabilă (120 mg/24 de ore) la un bolnav care a ingerat 2 g de imipramină. Dar diureza osmotică acidifiantă este periculoasă, deoarece ea poate să accentueze acidoza la bolnavii în stare gravă, cu convulsii, ca şi la cei care prezintă stare de şoc. Pe de altă parte, tulburările cardiovasculare, în special cele de conducere, necesită administrarea în perfuzie a lactatului de sodiu ; aceasta determină alcalinizarea urinei, care scade eliminarea urinară a antidepresivelor triciclice şi ale metaboliţilor lor. De aceea, în practică se foloseşte diureza osmotică neutră (p. 106), perfuzia de lichide asigurînd în acelaşi timp raţia hidrică şi calorică a bolnavilor comatoşi. Hemodializa şi dializa peritoneală au, de asemenea, eficacitate neglijabilă (Steel şi colab., 1967 ; Gaultier şi Pebay-Peyroula, 1971 ; Wright şi Cooke, 1974), cel puţin, din trei considerente : fixarea rapidă şi fermă a drogului de proteinele plasmatice ; distribuţia, stocarea şi fixarea rapidă a drogului în ţesuturi ; solubilitatea slabă în apă a acestor droguri.

*Administrarea de antidot.* În ultima decadă, folosirea drogurilor parasimpaticomimetice, ca fizostigmina, piridostigmina şi neostigmina (Arena, 1973 ; Nexton, 1975 ; Snyder şi colab., 1974), a fost încercată atît în tratamentul intoxicaţiilor care evoluează cu comă, cît şi în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac (p. 154). Fizostigmina, anticolinesterazic cu acţiune reversibilă, traversează uşor bariera hematoencefalică. În stările comatoase, ea se administrează subcutanat, intramuscular sau chiar intravenos, lent, în doze de 2 mg la fiecare 2—3 ore (Cutler şi Heiser, 1978). Dacă după un interval de 15—30 min. de la administrarea pri-

Scanned with OKEN Scanner

mei doze, nu se observă nici un efect, se repetă doza. Salicilatul de fizostigmină este eficace pentru că suspendă starea comatoasă (uneori, numai tranzitoriu), dar comportă unele riscuri (Newton, 1975). El este contraindicat în astmul bronşic, diabetul zaharat, vasculopatiile periferice care evoluează spre gangrenă şi, în general, în bolile cardiovasculare. Un dezavantaj al fizostigminei este efectul său de scurtă durată, de numai 1—2 ore, ceea ce face ca bolnavul să reintre în comă după ce şi-a recăpătat starea de conştienţă. Fizostigmina nu trebuie folosită ca mijloc de rutină în intoxicaţia cu antidepresive triciclice, deoarece poate provoca bradicardie severă, hipersalivaţie (periculoasă la bolnavii în comă) şi precipitarea, uneori, a convulsiilor (Newton, 1975).

*Terapia tulburărilor de ritm şi de conducere.* Bolnavii cu forme severe de intoxicaţie trebuie monitorizaţi timp de mai multe zile, deoarece tulburările de ritm şi în special cele de conducere intraventriculară pot surveni oricînd, atîta timp cît miocardul este impregnat de toxic. Monitorizarea ecg trebuie completată cu cea a presiunii venoase centrale. Tulburările de ritm şi de conducere ridică probleme de tratament deosebit de dificile. Fizostigmina are efecte favorabile asupra sindromului atropinic, dar aşa cum s-a arătat, antidepresivele triciclice au o toxicitate directă asupra miocardului, încetinind conducerea şi scăzînd contractilitatea miocardică. De asemenea, antidepresivele triciclice acţionează asupra cordului şi prin alte mecanisme, ca blocarea recaptării mediatorilor chimici, potenţarea epinefrinei şi norepinefrinei şi efectul atropinic. Fizostigmina contracarează efectul atropinic, dar nu are nici un efect asupra celorlalte mecanisme de acţiune ale antidepresivelor triciclice asupra miocardului, care sînt mai periculoase decît cel atropinic. Tratamentul tulburărilor de conducere intraventriculară trebuie instituit numai în cazurile în care lărgirea complexului QRS depăşeşte 0,12 s. Dealtfel, unii autori consideră că lărgirea complexului QRS oglindeşte fidel atît concentraţia plasmatică a antidepresivelor triciclice, cît şi impregnarea miocardică cu aceste droguri, dînd relaţii asupra gravităţii intoxicaţiei (Spiker şi colab., 1976). Tulburările de conducere pot fi mult ameliorate sau pot chiar să dispară spectacular, prin administrarea, în perfuzie, a lactatului de sodiu soluţie molară, în doză de 400—1 200 ml (Bismuth şi colab., 1968). Efectul este uneori tranzitoriu, dar întotdeauna reproductibil dacă intervenţia nu este tardivă. Este necesar ca la fiecare 500 ml de lactat de sodiu, soluţie molară, să se administreze 2—3 g de clorură de potasiu, pentru evitarea unor hipokaliemii periculoase. Administrarea de lactat de sodiu, în tratamentul tulburărilor de conducere, este mai eficace decît antrenarea electrosistolică prin sondă endocavitară (Gaultier şi Pebay-Peyroula, 1971). Lactatul de sodiu îmbunătăţeşte mai puţin forţa de contracţie a miocardului, pe care toxicul o deprimă. În ceea ce priveşte tratamentul tulburărilor de ritm, dificultăţile sînt şi mai mari. Unii autori consideră că procainamida, ajmalina şi beta-blocantele sînt contraindicate (p. 155). Din experienţa altor autori, digitala este indicată în tahicardia paroxistică supraventriculară iar izoproterenolul, în caz de tahicardie asociată cu lărgirea complexelor QRS. Unii autori au tratat tahiaritmiile cu clorură de potasiu (Penny,

Scanned with OKEN Scanner

1968), bicarbonat de sodiu (Tietelbaum, 1969), piridostigmină (Rasmussen, 1965) şi propranolol (Ramsay, 1967 ; Sesso şi colab., 1973). Sesso şi colab. (1973) comunică un caz (un copil în vîrstă de 2 ani) de intoxicaţie acută cu imipramină, la care fibrilaţia ventriculară n-a putut fi îndepărtată prin şoc electric extern, dar care a răspuns la tratamentul cu propranolol (Inderal) intravenos, în doză de 0,25 mg. De asemenea, Brown şi colab. (1972) comunică un caz de intoxicaţie cu imipramină (un copil în vîrstă de 2 ani şi jumătate), care a prezentat stop respirator şi cardiac, resuscitat cu succes, şi tahiaritmie severă, care a răspuns la tratamentul cu practolol intravenos, în doză iniţială de 3 mg, apoi în perfuzie intravenoasă, 1 mg/oră, timp de 8 ore şi apoi 0,5 mg/oră, pînă la 36 de ore. Autorii consideră practololul ca drog de elecţie în asemenea situaţii. Stopul cardiac poate beneficia în unele cazuri de masajul cardiac extern (Southall şi Kilatrick, 1974) şi resuscitare respiratorie.

*Alte măsuri terapeutice.* Pentru starea comatoasă se instituie măsurile terapeutice adecvate (p. 175), la care se adaugă administrarea de fizostigmină. Starea de agitaţie, care apare pe măsură ce bolnavul devine conştient, poate fi stăpînită cu medicamente antipsihotice, ca haloperidol şi flufenazină (p. 184). Convulsiile beneficiază de tratamentul cu diazepam, intramuscular sau intravenos (p. 181). Recăpătarea stării de conştienţă nu înseamnă vindecare, bolnavul putînd sucomba subit după cîteva zile, prin stop cardiac (Masters, 1967). Hipotensiunea arterială şi şocul se tratează prin administrarea intravenoasă de lichide volumice şi evitarea, pe cît posibil, a aminelor vasopresoare (simpaticomimetice care pot precipita aritmii cardiace fatale). Epinefrina şi izoproterenolul, care stimulează receptorii beta-adrenergici, sînt contraindicate, deoarece produc tahiaritmii, care pot degenera în fibrilaţie ventriculară. Digitalicele sînt contraindicate la bolnavii care prezintă tulburări de conducere, chiar dacă apar semne de insuficienţă cardiacă. În cazurile care evoluează cu deprimare respiratorie, bolnavii trebuie intubaţi şi, eventual, ventilaţi artificial. Tulburările hidroelectrolitice trebuie corectate în raport cu datele ionogramei, ţinîndu-se seama de faptul că în intoxicaţia cu antidepresive triciclice bolnavii sînt ameninţaţi de deshidratare, pierderile de apă fiind intensificate de hipertermie. Bolnavii în pericol de embolie pulmonară (cei care au prezentat stări comatoase prelungite) trebuie supuşi tratamentului preventiv cu heparină, timp de cel puţin cîteva zile. Aplicarea măsurilor terapeutice amintite a redus simţitor mortalitatea prin intoxicaţiile cu antidepresive triciclice, şi în cazuistica noastră.

## Inhibitorii monoaminooxidazei

Inhibitorii monoaminooxidazelor (IMAO) cuprind un grup heterogen de medicamente, care au proprietatea comună de a bloca dezaminarea oxidativă a aminelor biogene de către monoaminooxidază (MAO). Structura chimică a acestor medicamente este foarte diferită. Primul antidepresiv folosit în clinca psihiatrică a fost iproniazida, care derivă din hidrazină. Din cauza toxicităţii ei, a fost înlocuită iniţial cu compuşi hidrazinici IMAO, ca de exemplu izocarboxazida, nialamidul şi fenelzina

și, ulterior, prin substanțe nehidrazinice, dintre care cele mai folosite sînt tranilcipromina și pragilina (tabelul 12—11).

*Tabelul 12—11*

**Clasificarea, denumirile comune și comerciale ale antidepresivelor IMAO**

| |
|---|
| A. ANTIDEPRESIVE IMAO HIDRAZINICE |
| *Izocarboxazid* |
| Maraplan — Marplan |
| *Nialamid* |
| Espril — Niamin |
| Niamid — Nuredal |
| *Fenelzina* |
| Nardil |
| B. ANTIDEPRESIVE IMAO NEHIDRAZINICE |
| *Tranilcipromina* |
| Parnate |
| *Pragilina* |

**Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate.** Toate medicamentele din acest grup se absorb cu ușurință pe cale digestivă. După absorbție, atît ele cît și metaboliții lor se fixează pe monoaminooxidază, prezentă în diferite organe și țesuturi, ca ficat, inimă, creier. Au liposolubilitate mare și traversează ușor bariera hematoencefalică, ceea ce explică sensibilitatea lor particulară pentru creier. IMAO împiedică dezaminarea oxidativă a aminelor biogene în derivați acizi farmacologic inerți : adrenalina în acid dihidroximandelic ; serotonina, în acid 5-hidroxiindolacetic ; dopamina, în acid dehidroxifenilacetic ; tiramina, în acid parahidroxifenilacetic. Compușii nehidrazinici se combină direct cu monoaminooxidaza, pe care o inhibă, în timp ce derivații hidrazinici acționează asupra enzimei prin produșii lor activi de biotransformare. Drogurile rămîn în organism un timp relativ scurt, dar efectul lor este de lungă durată, deoarece inactivarea monoaminooxidazei este ireversibilă. Mecanismul de acțiune antidepresivă a IMAO nu este încă lămurit, deoarece nu s-a stabilit existența unei relații sigure între blocarea monoaminooxidazei și proprietățile antidepresive ale acestor medicamente. Ingerate sau administrate în doze mari, medicamentele din acest grup au efecte toxice, care se traduc prin agitație, halucinații, hiperreflexie, hiperpirexie și convulsii. Au fost comunicate cazuri fatale de intoxicație cu tranilciclopromină (Parnate) (Davis și colab., 1968), fenelzină (Nardil) (Davis și colab., 1968). Cazurile fatale s-au observat în special la bolnavii care au ingerat concomitent cantități mari de brînză sau alte alimente care conțin multă tirozină, precum și la cei care au ingerat concomitent droguri de tip imipraminic, simpaticomimetice ca amfetamina sau efedrina, ca și meperidină.

**Simptome și semne.** Intoxicația acută cu inhibitori ai monoaminooxidazei se caracterizează, în esență, prin comă cu hipertermie, polipnee, tahicardie, midriază, transpirații profuze și hiperreflectivitate osteotendinoasă. Unii bolnavi prezintă mișcări involuntare, mai ales la față și mandibulă. Uneori, se constată o creștere extremă a tensiunii arteriale. De obicei, simptomatologia se instalează după o perioadă de cîteva ore de la ingestia drogului, atunci cînd se acumulează o cantitate mare

Scanned with OKEN Scanner

de amine în ţesutul nervos, ca urmare a blocării dezaminării oxidative a acestora de către toxic. De aceea, bolnavii care au ingerat cantităţi mari de IMAO trebuie supravegheaţi cel puţin cîteva ore.

**Tratamentul.** Eliminarea toxicelor poate fi accelerată prin diureză osmotică acidifiantă (p. 106), în special după ingestia de tranilcipromină sau fenelzină. Administrarea de fenotiazine sau haloperidol poate fi utilă, datorită acţiunii blocante adrenergice a acestor droguri, care contracarează astfel efectul acumulării aminelor biogene. Crizele de hipertensiune arterială răspund satisfăcător la administrarea de fentolamină (Regitine), blocant alfa-adrenergic. Au fost comunicate cazuri la care hemodializa s-a dovedit eficace în intoxicaţia cu tranilcipromină (Matter şi colab., 1965) şi în cea cu fenelzină (Versaci şi colab., 1964).

## Litiul

Litiul, cel mai uşor metal din natură, se găseşte numai sub formă de ioni sau săruri. Sărurile de litiu, folosite ca antidepresive, sînt carbonatul, citratul, sulfatul, monoglutamatul, adipatul şi acetatul de litiu (tabelul 12—12). Actualmente, se foloseşte aproape în exclusivitate carbonatul de litiu (Le Heuzey şi colab., 1978). Alte săruri de litiu, ca de exemplu cromatul, bicromatul, fluorura, oxalatul şi selenitul de litiu, sînt toxice şi nu vom insista asupra lor.

*Tabelul 12—12*

**Sărurile de litiu folosite în terapeutică**

| Denumirea preparatelor de litiu | Starea de litiu folosită |
|---|---|
| Camcolit | carbonat |
| Carbolith | carbonat |
| DAK | carbonat |
| Demalit | citrat |
| Eskalith | carbonat |
| Hypnorex | carbonat |
| Licarb | carbonat |
| Lithane | carbonat |
| Lithonate | carbonat |
| Lithionit Duretter | sulfat |
| Lithium | glutamat (mono-) |
| Lithium Duriles | sulfat |
| Lithium Scharffenberg | adipat |
| Lithizine | carbonat |
| Litho-Carb | carbonat |
| Liticar | carbonat |
| Litin Capsule | carbonat |
| Litiu | carbonat |
| Neurolepsin | carbonat |
| Ph. D | citrat |
| Priadel | carbonat |
| Quilonum | aceat (anhidru) |
| Quilonum retard | carbonat |

**Metabolism, mecanism de acţiune, toxicitate.** Ionii de litiu sînt foarte rapid absorbiţi pe cale digestivă. După 2—4 ore de la ingestia de carbonat de litiu, concentraţia acestuia în sînge devine maximă. Litiul nu se fixează pe proteinele plasmatice, iar concentraţia lui în lichidul cefalorahidian nu depăşeşte jumătate din cea a plasmei. Litiul se excretă predominant prin urină, cu un *clearance* de 13—15 ml/min. Jumătate dintr-o doză unică absorbită se excretă în primele 24 de ore. Eliminarea urinară a litiului este scăzută prin reducerea aportului de sodiu şi invers, mult crescută, cînd se administrează concomitent cantităţi mari de sodiu. Se consideră că administrarea de potasiu şi diuretice grăbeşte eliminarea litiului din organism. Mecanismul prin care litiul acţionează ca antidepresiv nu este cunoscut. El are indicaţii îndeosebi în tratamentul profilactic al accesele depresive din psihoza periodică.

Scanned with OKEN Scanner

Ingerat în doză terapeutică de 0,9—2,4 g/zi, carbonatul de litiu nu are efect toxic. Concentrația plasmatică terapeutică optimă de litiu este de 0,6—1,5 mEq/litru. Concentrații de 2 mEq și peste sînt toxice, iar cea de 4 mEq/litru este deseori fatală (Herrero, 1973). Toxicitatea litiului se exercită asupra sistemului nervos, miocardului și măduvei osoase. La nivelul sistemului nervos simpatic periferic, litiul crește capacitatea terminațiilor nervoase adrenergice de a sechestra norepinefrina (de unde, eficacitatea scăzută a norepinefrinei endogene și a celei administrate parenteral). Sistemul nervos central și musculatura sînt primele afectate, toxicitatea manifestîndu-se prin tremor muscular, hiperreflectivitate, confuzie și comă. Toxicitatea litiului asupra aparatului cardiovascular a fost pe deplin demonstrată (Kleinert, 1974 ; Eliasen și Andersen, 1975 ; Tilkian și colab., 1976 ; Morena și colab., 1977 ; Le Heuzey și colab., 1978). Ea se traduce prin modificări de fază terminală pe traseul electric, tulburări de ritm și, uneori, hipotensiune arterială. Alterările cardiovasculare s-ar datora, în principal, inhibării adenilciclazei și dezechilibrului ionic al celulei miocardice de către ionii de litiu. Au fost descrise cîteva cazuri de miocardită acută toxică interstițială (Tseng, 1971 ; Swedberg și Winblad, 1974 ; Haiat și Uzan, 1977). Toxicitatea medulară nu este legată direct de doză sau de concentrația litiului în sîngele periferic. Litiul este toxic și pentru glanda tiroidă, putînd provoca insuficiență tiroidiană (mixedem).

**Simptome și semne.** La subiecții care nu sînt supuși tratamentului cronic cu litiu, ingestia dozelor mari, în scop de suicid, provoacă o simptomatologie caracterizată în esență prin diaree profuză și vărsături. Într-un caz de tentativă de suicid cu 22 g de carbonat de litiu, tulburările gastrointestinale s-au remis, fără să apară alte manifestări clinice, deși concentrația litiului din ser atinsese 8,2 mEq/litru (Horowitz și Fisher, 1969). Se pare că în acest caz, litiul a pătruns cu greutate în sistemul nervos. La bolnavii în tratament cu săruri de litiu, simptomatologia este mult mai bogată : ameteli, tulburări de vorbire și de vedere, letargie, tulburări de echilibru, tremor și spasme musculare. În formele severe, bolnavii prezintă : hiperreflexie, fasciculații musculare, mișcări coreiforme, spasticitate, parkinsonism, delir, anxietate, stupor, comă, convulsii epileptiforme și hiperpirexie. Tulburările cardiovasculare, care pot fi uneori pe primul plan, constau din disfuncția nodului sinusal cu bradicardie, bloc sinoatrial, bloc atrioventricular, extrasistole ventriculare, disociație atrioventriculară, *flutter* atrial și semne de insuficiență cardiacă congestivă. Electrocardiograma poate pune în evidență diminuarea amplitudinii, aplatizarea sau inversarea undelor T, care sînt însoțite uneori de unde U. Tratamentele îndelungate cu săruri de litiu pot determina alterarea funcției de concentrație a rinichiului și diabet insipid nefrogenic. Bolnavii intoxicați cu săruri de litiu pot prezenta și complicații pulmonare, ca atelectazie, bronhopneumonie și edem pulmonar acut cardiogenic sau mixt.

**Tratamentul** este simptomatic și de susținere. El constă în : corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic ; administrarea de diazepam intramuscular, în doză de 10—20 mg, repetată la nevoie, pentru suprimarea tulburărilor motorii ;

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul edemului pulmonar (p. 127). Pentru grăbirea eliminării toxicului, unii autori recomandă perfuzia intravenoasă de lactat de sodiu, în doză de 1 000 ml din soluţia 1/6 M. Alţi autori recomandă alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu şi administrarea de aminofilină intravenos, care ar creşte eliminarea urinară a litiului la bolnavii cu funcţia renală păstrată. Supraîncărcarea lichidiană trebuie evitată, deoarece poate precipita edemul pulmonar acut. Aportul crescut de sodiu per oral sau parenteral nu creşte eliminarea renală a litiului, aşa cum pretind unii autori. În cazurile severe, cînd intoxicaţia cu litiu se asociază cu insuficienţa renală acută, se recurge la hemodializă sau dializă peritoneală (Wilson şi colab., 1971 ; Lavender şi colab., 1973).

## Bibliografie


ALEXANDER, C. S., NINO, A. — *Amer. Heart. J.*, 1969, 78, 757.

ARENA, J. M. — *Pediatrics*, 1973, 51, 913.

AVRAM, M. M., McGINN, J. T. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 197, 142.

BAN, TH. — Psychopharmacology, Williams şi Wilkins Company, Baltimore, 1969.

BARNES, R. J. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1968, 3, 222.

BEIGHTON, P. H., WILKENSON, D. J. — *Practitioner*, 1967, 199, 73.

BERNARDS, W. — *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1973, 52, 938.

BISMUTH, C. şi colab. — *Presse méd.*, 1968, 76, 2 277.

BISMUTH, C., RUDLER, M. — *Gaz. méd. Fr.*, 1969, 76, 3 781.

BOURGEOIS-PIERRE — *Ent. Bichat. (thérapeutique)*, 1967, 128.

BRACHA, S., HESS, J. P. — *Amer. J. Psychiat.*, 1956, 113, 257.

BRODIE, B. B. şi colab. — *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 548.

BROWN, K. G. E. şi colab. — *Arch. Dis. Childh.*, 1972, 47, 104.

CANN, H. M., VERHULST, H. L. — *New. Engl. J. Med.*, 1960, 263, 719.

CHAIHNE, R. A., CASTELLANOS, A. — *Dis. Chest*, 1971, 59, 566.

CHOUINARD, G. — *Un. méd. Can.*, 1977, 106, 821.

CIUREZU, T., TIMOFTE, G. — Medicamente psihotrope moderne, Edit. medicală, Bucureşti, 1973.

COHEN, S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, 169, 2 066.

COULL, D. C. şi colab. — *Lancet*, 1970, 2, 590.

CROME, P. şi colab. — *Lancet*, 1977, 2, 1 203.

CUPARENCU, B. — Farmacologie pentru medici, vol. I, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

CURRY, A. S. — *Brit. med. J.*, 1962, 1, 687.

CUTLER, N. R., HEISER, J. F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 240, 2 264.

DAVIS, J. M. şi colab. — *Dis. nerv. Syst.*, 1968, 293, 157 şi 246.

DRESSE, A. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1978, 36, 2 720.

ELIASEN, P., ANDERSEN, M. — *Europ. J. Cardiol.*, 1975, 3, 97.

FERGUSON, J. T. — *J. Amer. med. Ass.*, 1957, 165, 1 677.

FOURNIER, E. — *Thérapie*, 1973, 28, 307.

FOWLER, N. O. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 37, 223.

FRÉJAVILLE, J. P. şi colab. — Toxicologie clinique, ed. a II-a, Flammarion et Cie, Paris, 1975.

GAULTIER, M., PEBAY-PEYROULA, F. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, 21, 2 259.

GOLDMAN, D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 157, 1 274.

HAIAT, R., UZAN, C. — *Concours méd.*, 1977, 99, 7 242.

HALL, R. A şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1956, 161, 214.

HAASE, H. J., JANSSEN, P. A. J. — The Action of Neuroleptic Drugs — a Psychiatric Neurologic and Pharmacological Investigation, Noord-Hollandsche Nitgevers-Mij., Amsterdam, 1965.

HERRERO, F. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 226, 1 109.

HERMANN, B., PULVER, R. — *Arch. int. Pharacodyn.*, 1960, 126, 154.

HOLLISTER, L. E. — *New. Engl. J. Med.*, 1961, 264, 345.

HOLLISTER, L. E. — *New. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 1 106.

HOROWITZ, L. C., FISHER, C. U. — *New. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 1 369.




Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIPNOTICE, TRANCHILIZANTE MINORE ŞI SEDATIVE

Hipnoticele sau somniferele, numite încă şi substanţe soporifice, sînt medicamente deprimante ale sistemului nervos central, care, administrate în doze adecvate, induc somnul fiziologic. În mod obişnuit, hipnoticele se împart, după structura lor chimică, în hipnotice barbiturice şi hipnotice nebarbiturice. Tranchilizantele, numite şi anxiolitice sau ataractice, sînt medicamente care reduc starea de tensiune psihică, diminuează anxietatea şi echilibrează comportarea afectivă şi reacţiile emoţionale. În doze terapeutice, ele nu influenţează facultăţile intelectuale şi funcţiile senzoriale, nu deprimă sistemul nervos central şi, cu excepţia unora dintre ele, nu provoacă somn nici în doze mari. Sedativele sînt substanţe cu acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central, care, în doze terapeutice, produc diminuarea hiperexcitabilităţii psihomotorii şi senzitive, tinzînd să readucă la normal tonusul funcţional al sistemului nervos central. Spre deosebire de hipnotice, care în doze mici au şi acţiune sedativă, sedativele, în doze mari, deprimă intens întregul sistem nervos central, ceea ce face ca ele să nu poată fi utilizate ca hipnotice, în practica clinică.

## Barbituricele

În această clasă de medicamente intră un număr de substanţe cu acţiune intens hipnotică şi sedativă, derivate, aşa cum le arată şi numele, din acidul barbituric (fig. 13—1). În

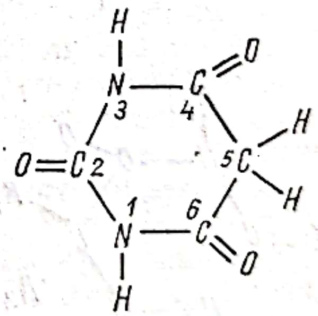

*Fig. 13—1* — Acidul barbituric.

tabelul 13—1 sînt cuprinse principalele barbiturice, care derivă din formula structurală generală, redată în figura 13—2. Deşi actualmente, proporţia intoxicaţiilor acute cu barbiturice scade în favoarea celei cu tranchilizante şi alte deprimante ale sistemului nervos central (Johns,

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 13—1*

**Principalele barbiturice folosite în terapeutică (după Goodman şi Gilman, 1970)**

| Barbituricul | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | X |
|---|---|---|---|---|
| Acid ciclopentil alilbarbituric | alil | 2-ciclopenten—1-il | H | O |
| Alobarbital | alil | alil | H | O |
| Amobarbital | etil | izopentil | H | O |
| Aprobarbital | alil | izopropil | H | O |
| Barbital | etil | etil | H | O |
| Butabarbital | etil | butil | H | O |
| Butalbital | alil | izobutil | H | O |
| Butalilonal | butil | 2-bromoalil | H | O |
| Butetal | etil | butil | H | O |
| Ciclobarbital | etil | ciclohexan-1-il | H | O |
| Heptabarbital | etil | 1-ciclohepten-1-il | H | O |
| Hexetal | etil | n-hexil | H | O |
| Hexobarbital | metil | 1-ciclohexen-1-il | $CH_3$ | O |
| Mefobarbital | etil | fenil | $CH_3$ | O |
| Metarbital | etil | etil | $CH_3$ | O |
| Metitural | 2-metiltioetil | 1-metilbutil | H | S |
| Metohexital | alil | 1-metil-2-pentinil | $CH_3$ | O |
| Pentobarbital | etil | 1-metilbutil | H | O |
| Fenobarbital | etil | fenil | H | O |
| Probarbital | etil | izopropil | H | O |
| Secobarbital | alil | 1-metilbutil | H | O |
| Talbutal | alil | butil | H | O |
| Tiamilal | alil | 1-metilbutil | H | S |
| Tipoental | etil | 1-metilbutil | H | S |
| Vinbarbital | etil | 1-metil-1-butenil | H | O |

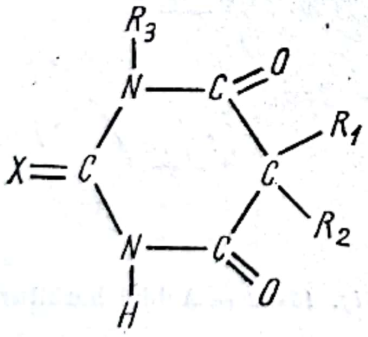

*Fig. 13—2 — Formula generală a barbituricelor.*

1977), ele rămîn totuşi unul din principalele modalităţi de suicid sau de tentativă de suicid. Efectul farmacodinamic esenţial al barbituricelor este reprezentat de acţiunea lor depresivă asupra sistemului nervos central, a cărei precocitate, intensitate şi durată sînt în funcţie de tipul, doza şi calea de administrare a acestora. Acţiunea lor depresivă se exercită asupra tuturor etajelor sistemului nervos central, dar cu deosebire la nivelul cortexului cerebral şi al substanţei reticulate, acţiune folosită în terapeutică pentru inducerea somnului. Somnul indus de barbiturice seamănă cu cel fiziologic atît subiectiv, cît şi electroencefalografic. După administrarea dozelor terapeutice de barbiturice, somnul se instalează la 15—60 min., iar durata de acţiune, pentru o doză medie, depinde de barbituricul întrebuinţat. După durata de acţiune, barbituricele se împart în

patru grupe: barbiturice cu durată lungă, medie, scurtă şi foarte scurtă de acţiune (tabelul 13—2). În afară de efectul hipnotic, barbituricele mai au şi alte acţiuni farmacodinamice.

*Tabelul 13—2*

**Clasificarea barbituricelor în raport cu durata lor de acţiune terapeutică**

| | |
|---|---|
| *Barbiturice cu durată lungă de acţiune (8—12 ore)* | |
| Alobarbital | Mefobarbital |
| Barbital | Metabarbital |
| Fenobarbital | Sandoptal |
| *Barbiturice cu durată medie de acţiune (4—8 ore)* | |
| Amobarbital | Butobarbital |
| Aprobarbital | Probarbital |
| Bralobarbital | Vinbarbital |
| Butalbarbital | Vinilbarbital |
| *Barbiturice cu durată scurtă de acţiune (3—4 ore)* | |
| Ciclobarbital | Pentobarbital |
| Hepatabarbital | Secobarbital |
| Hexobarbital | Tiopental |
| *Barbiturice cu durată foarte scurtă de acţiune (30 min—2 ore)* | |
| Metiural | Tialbarbital |
| Metohexital | Tiamilal |
| Kemital | Tiopental |

Ele produc o deprimare a centrilor respiratori, care poate merge pînă la apnee, iar în doze forte, pot determina abolirea timpilor bucal şi faringian ai deglutiţiei, cu hipotonie musculară glosofaringiană şi cu lunecarea posterioară a limbii. În doze masive, barbituricele produc vasodilataţie periferică, hipotensiune arterială şi stări de colaps sau de şoc. Ele scad tonusul musculaturii gastrointestinale, putînd provoca abolirea peristaltismului şi diminuarea absorbţiei intestinale. Tot în doze mari, barbituricele scad fluxul renal sanguin şi filtraţia glomerulară şi cresc reabsorbţia tubulară (oliguria observată în clinică depinde aproape în exclusivitate de hipotensiunea arterială). Barbituricele mai produc: scăderea metabolismului bazal; hipotermie, proporţională cu doza; hiperglicemie, numai în unele cazuri.

**Metabolism, mecanism de acţiune, toxicitate.** Absorbţia barbituricelor pe cale digestivă se face îndeosebi la nivelul stomacului, unde pH-ul acid al sucului gastric permite transferul masiv al moleculelor neutre de barbiturice (la pH acid, barbituricele nu sînt ionizate, deoarece se comportă ca acizi). Absorbţia este cu atît mai rapidă, cu cît barbituricul are durată de acţiune mai scurtă şi cu cît doza ingerată este mai mare (Dhainaut şi colab., 1978). Absorbţia barbituricelor este accelerată de alcoolul etilic, cînd acesta este ingerat concomitent cu ele, probabil datorită creşterii fluxului sanguin la nivelul mucoasei gastrice, provocată de alcool (Magnussen, 1968). Barbituricele se absorb şi la nivelul intestinului subţire şi al colonului. Dozele terapeutice se absorb practic complet după 30 min.—3 ore de la ingestie. Ingerate în doze masive, barbituricele rămîn mai multe ore în tubul digestiv, mai ales în comele profunde, în care peristaltismul şi absorbţia intestinală diminuează. După ieşirea din comă, odată cu reluarea peristaltismului şi absorbţiei, concentraţia barbituricelor din sînge creşte din nou. Aşa se explică evoluţia în doi timpi a comei barbiturice, care se observă la unii bolnavi la care nu s-au instituit metodele de îndepărtare din tubul digestiv a toxicului neabsorbit şi la care acesta a rămas sechestrat în stomac şi în intestin. În sînge, bar-

Scanned with OKEN Scanner

bituricele se găsesc atît în hematii, cît și în plasmă. O parte din barbituricele plasmatice se găsesc sub formă liberă, dializabilă, iar o altă parte sînt legate de proteinele plasmatice. Proporția de barbituric fixat de proteinele plasmatice este mică pentru fenobarbital, de 50% pentru pentobarbital și de 75% pentru tiopental, fenomen deosebit de important din punct de vedere terapeutic. Vîrful concentrațiilor plasmatice al barbituricelor nu coincide în timp cu efectele hipnotice maxime. În timp ce absorbția barbituricelor este dependentă în mare măsură de liposolubilitatea lor (barbituricele cu durată scurtă de acțiune fiind mai liposolubile se absorb mai rapid), distribuția și stocarea lor în țesuturi este determinată atît de liposolubilitate, cît și de capacitatea lor de a se fixa de proteine (Goldbaum și Smith, 1954). Fixarea de proteinele tisulare, ca și fixarea de grăsimile din țesuturi variază de la un barbituric la altul. Barbituricele cu durată lungă de acțiune, care au liposolubilitate mică, se fixează în cantități mici în țesutul grăsos, iar cele cu durată scurtă de acțiune, datorită liposolubilității lor mai mari, se fixează îndeosebi în țesutul grăsos și în special în cel din sistemul nervos central. Așa se explică de ce derivații cei mai liposolubili au acțiunea hipnotică cea mai rapidă. Deoarece concentrația proteinelor din lichidul cefalorahidian este foarte mică, concentrațiile maxime pe care le realizează barbituricele în LCR sînt mult mai scăzute decît cele din plasmă. Cu toate acestea, după 15—30 min. de la administrarea intravenoasă sau 60—120 min. de la administrarea orală, barbituricele sînt distribuite uniform atît în lichidul cefalorahidian, cît și în țesutul nervos, indiferent de vascularizația diferitelor formațiuni. În afară de sistemul nervos central și țesutul grăsos, barbituricele se mai fixează — în cantități mici — în oase și mușchi și — în cantități mari — în țesuturile parenchimatoase, îndeosebi în ficat și rinichi. O particularitate metabolică a barbituricelor, care interesează practica toxicologică, este fenomenul de redistribuție : barbituricele se fixează în cantități mari mai întîi în țesutul nervos și grăsos, de unde difuzează, redistribuindu-se în alte organe și țesuturi. Barbituricele traversează rapid bariera placentară. În numai cîteva minute de la administrarea intravenoasă a unui barbituric cu durată scurtă sau foarte scurtă de acțiune, concentrația lui în sîngele fetal devine egală cu cea din sîngele venos matern (Goodman și Gilman, 1970). După administrarea orală, concentrația barbituricelor din sîngele fetal devine egală cu cea din sîngele venos matern, după 1—2 ore. Cînd dozele ingerate sînt mari, medicamentul apare și în laptele matern. Sediul principal al biotransformării barbituricelor este reprezentat de microzomii hepatici unde se găsește sistemul enzimatic care catalizează degradarea lor. Medicamentele care inhibă activitatea enzimelor microzomale hepatice, ca de exemplu imipramina, potențează activitatea barbituricelor. La rîndul lor, barbituricele, producînd fenomenul de inducție enzimatică și deci intensificînd acțiunea catalitică a sistemului enzimatic microzomal, scad activitatea glutetimidei, meprobamatului și clorpromazinei, medicamente catabolizate tot în microzomii hepatici. Biotransformarea barbituricelor constă în principal în detoxicarea lor, prin oxidarea catenelor laterale, care dă naștere unor compuși lipsiți de pro-

Scanned with OKEN Scanner

prietăţi hipnotice ce se elimină prin urină sub formă liberă sau sub formă de glucuronoconjugaţi. Hidroliza nucleului barbituric este un proces accesoriu de detoxifiere. Insuficienţa hepatică creşte considerabil durata de acţiune a majorităţii barbituricelor. Barbituricele care nu sînt biotransformate, se excretă ca atare prin urină. Aproximativ 30% din doza totală de fenobarbital, acid dialilbarbituric şi aprobarbital se excretă nemodificat prin rinichi. Pentru barbital, proporţia de medicament eliminat ca atare prin urină este 65—90% şi de numai 3—8%, pentru amobarbital. Eliminarea renală a barbituricelor se face lent. Astfel, la un adult normal, care a ingerat o doză terapeutică de barbital, eliminarea acesteia se face după cum urmează (Goodman şi Gilman, 1970) : 8% în primele 12 ore ; 20% în 24 de ore ; 35—65% în 48 de ore ; urme de barbituric, timp de 18—12 zile. Fenobarbitalul şi aprobarbitalul se elimină de asemenea lent, în cîteva zile. Eliminarea renală a barbituricelor se face ca şi cea a ureei, prin mecanismul filtrare-reabsorbţie. Reabsorbţia este pasivă, ca şi cea a apei, şi este cantitativ cu atît mai redusă, cu cît urina este mai alcalină, deoarece barbituricele, comportîndu-se ca acizi slabi, ionizează masiv în mediul alcalin. De aceea, *clearance*-ul renal al barbituricelor creşte prin alcalinizarea urinei, fenomen pe care se bazează efectele terapeutice ale diurezei osmotice alcaline (p. 106). Deşi barbituricele se folosesc în clinica umană de aproximativ 60 de ani, bazele moleculare ale acţiunii lor farmacologice rămîn necunoscute. În afară de inducţia enzimatică, barbituricele acţionează ca inhibitori foarte eficace ai lanţului respirator la nivelul mitocondriilor, perturbînd oxidarea NADH şi scăzînd consumul de oxigen de către ţesuturi, inclusiv de către cel nervos. Studii pe preparate mitocondriale au arătat că barbituricele impiedică fosforilarea oxidativă, mecanism esenţial în metabolismul celular (Brody şi Bain, 1954). În plus, barbituricele blochează sinteza de ATP, inhibă oxidarea glucozei şi a acidului piruvic şi împiedică formarea şi degradarea acetilcolinei (Aviado, 1972). Toxicitatea barbituricelor este diferită, de la un tip de barbituric la altul. Doza letală variază în funcţie de foarte mulţi factori. În general, doza letală este de 10—15 ori mai mare decît o doză hipnotică obişnuită. Barbituricele cu durată scurtă de acţiune sînt mai toxice decît cele cu durată lungă de acţiune. Astfel, concentraţia sanguină a barbituricelor la care se poate produce moartea este în jur de 10 mg/100 ml pentru barbituricele cu durată lungă de acţiune şi de numai 30 mg/100 ml pentru cele cu durată scurtă de acţiune (Goodman şi Gilman, 1970). S-a constatat însă că aceste concentraţii nu sînt întotdeauna letale. Aşa de exemplu, Berman şi colab. (1956), au comunicat un caz care a supravieţuit în urma hemodializei şi la care doza de fenobarbital ingerată în scop de suicid a fost de 25 g iar concentraţia plasmatică, de 29 mg/100 ml. Dozele toxice de barbiturice produc tulburări neurologice, respiratorii şi circulatorii severe. Barbituricele perturbează reglarea funcţiei respiratorii prin : deprimarea controlului neurogenic şi a funcţiei sistemului reticulat activator ; scăderea sensibilităţii chemoreceptorilor medulari ; diminuarea răspunsului centrilor respiratori bulbari la informaţiile venite de la chemoreceptorii perife-

Scanned with OKEN Scanner

rici ; desincronizarea activității musculaturii respiratorii. În intoxicația barbiturică se produce abolirea reflexelor cu punct de plecare la nivelul baroreceptorilor, care se traduce prin pierderea adaptării patului vascular periferic la variațiile volumului sanguin și ale debitului cardiac. Astfel, o scădere cît de mică a debitului cardiac poate determina o hipotensiune arterială importantă. În intoxicațiile severe cu barbiturice se produce hipotermie și insuficiență cardiacă, factori determinanți în prognosticul vital al bolnavului.

**Simptome și semne.** În desfășurarea tabloului clinic al intoxicației barbiturice acute, simptomele și semnele clinice sînt variabile în raport cu doza absorbită, tipul de barbituric, asociația cu alte medicamente, vîrsta bolnavului și alți factori.

*Debutul.* Semnele de debut apar în intervalul de 10—60 min., care s-a scurs de la ingestia barbituricului și pînă la instalarea comei. Ele constau din diverse tulburări, îndeosebi comportamentale, realizînd sindromul de „beție barbiturică", care se manifestă prin mers ebrios, vorbire incoerentă, la care se asociază cefalee, vertije, lipotimii și, uneori, grețuri și vărsături. De regulă, bolnavii care sînt aduși la camera de gardă au depășit acest stadiu, aflîndu-se în comă.

*Coma.* Este vorba de cele mai multe ori de o comă profundă, calmă, flască, cu hipotonie și rezoluție musculară a membrelor superioare și inferioare, cu areflexie osteotendinoasă, abolirea reflexelor cutanate abdominale și a reflexelor cutanate plantare. Uneori, se poate pune în evidență semnul Babinski bilateral. Pupilele sînt midriatice sau miotice, iar reflexul fotomotor este prezent. Coma nu se însoțește de semne neurologice de localizare. În unele cazuri, hipotonia și rezoluția musculară sînt înlocuite cu hipertonie. Hipertonia și semnul Babinski apar de regulă în intoxicația cu preparate medicamentoase, în care sînt asociate barbiturice cu durată scurtă și medie de acțiune (Jouglard, 1971). În intoxicația cu barbiturice cu durată scurtă de acțiune, reflexele osteotendinoase și cutanate sînt vii, exagerate. Din observațiile noastre, rezultă că mioza este mai frecventă decît midriaza. După unii autori, mioza foarte strînsă ar semnifica un prognostic sever, mai mult decît lipsa reflexului pupilar la lumină. În cazurile severe, abolirea sensibilității și a reflexului cornean este totală. Coma se însoțește deseori de congestia feței bolnavului și de sudorație, uneori foarte abundentă.

*Tulburările respiratorii.* Acțiunea deprimantă a barbituricelor asupra centrilor respiratori provoacă hipoventilație alveolară de origine centrală, iar în cazurile severe, oprire respiratorie. Apneea este un risc constant și imprevizibil în intoxicația cu barbiturice cu durată scurtă de acțiune, ea putîndu-se instala chiar după ingestia de doze mici, de ordinul gramelor. Apneea reprezintă același risc și în intoxicațiile cu barbiturice cu durată lungă de acțiune, ingerate în doză masivă, ea fiind cauza principală de deces a bolnavilor intoxicați care mor la domiciliu. Bolnavii mai pot prezenta și alte tulburări respiratorii, ca respirația Cheyne-Stokes sau Küssmaul și deseori, pauze respiratorii. Încărcarea arborelui traheobronșic cu produse de secreție (bronhoree, hipersalivație) accentuează hipoventilația alveolară de origine centrală, provocînd bolnavului insuficiență respira-

Scanned with OKEN Scanner

torie acută (p. 137), care se exteriorizează îndeosebi prin cianoză de origine centrală. La auscultaţia toracelui se decelează raluri bronşice difuze, iar radiografia pulmonară evidenţiază opacităţi difuze, mai ales parahilar bilateral, constituite din mici zone parenchimatoase hipoventilate. Mai rar, bolnavul poate aspira lichid gastric acid exprimat prin vărsătură, care produce distrugeri ale parenchimului pulmonar (sindromul Mendelson). Tulburările respiratorii apar în peste 67% din cazurile cu comă profundă (Gembickij şi Eršov, 1977).

*Tulburările circulatorii.* În perioada de debut a intoxicaţiei, mai ales cu barbiturice cu durată scurtă de acţiune, bolnavii prezintă tahicardie, hipotensiune arterială şi scăderea presiunii venoase. În formele severe ale intoxicaţiei barbiturice, se instalează insuficienţa cardiovasculară acută. Şocul din intoxicaţia barbiturică însoţeşte întotdeauna o stare comatoasă profundă (Shubin şi Weil, 1965 şi 1971). Reflexele cornean şi osteotendinoase sînt absente, iar reflexul fotomotor este aproape abolit. Temperatura rectală măsoară cca 35°, iar cea cutanată, înregistrată pe faţa plantară a halucelui, cca 26°. Pielea, lobulii urechilor, nasul şi degetele sînt adesea cianotice, ceea ce reflectă insuficienţa ventilatorie concomitentă. Frecvenţa cardiacă ajunge pînă la 130 bătăi/min., iar tensiunea arterială sistolică scade sub 80 mm Hg. La auscultaţia plămînului se decelează raluri umede sau semne de condensare pulmonară prin atelectazie sau pneumonie, la bolnavii la care au survenit complicaţii pulmonare. Concentraţia barbituricului din sînge nu reflectă întotdeauna severitatea hipotensiunii arteriale, a deprimării respiratorii şi comei. Într-un studiu efectuat de Shubin şi Weil (1971), pe 33 de cazuri de şoc prin intoxicaţie barbiturică, concentraţia pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune a fost cuprinsă între limitele de 2,2 şi 11,2 mg/100 ml, iar pentru barbituricele cu durată lungă de acţiune, 7,6 şi 24 mg/100 ml. Autorii consideră că depăşirea valorilor de 3,5 mg/100 ml, pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune şi de 10 mg/100 ml, pentru cele cu durată lungă de acţiune, este un indicator de evoluţie fatală. Electrocardiograma relevă modificări nespecifice de fază terminală, iar activitatea transaminazică şi lacticodehidrogenazică a serului este crescută în majoritatea cazurilor. Creşterea enzimelor serice reflectă insuficienţa circulatorie a tuturor organelor, nu numai a miocardului. După unii autori, hipotensiunea arterială şi şocul ar fi rezultatul hipovolemiei, secundară vasodilataţiei periferice, la care se adaugă deprimarea funcţiei contractile a miocardului, prin acţiunea directă a toxicului. După Shubin şi Weil (1971), cauza principală a şocului este scăderea debitului cardiac. În cele mai multe cazuri, s-ar produce, după aceşti autori, o vasoconstricţie periferică care tinde să corecteze valorile tensionale scăzute, în ciuda reducerii debitului cardiac. La rîndul lui, debitul cardiac scade, datorită de cele mai multe ori unei insuficienţe miocardice. Presiunea venoasă centrală este de obicei scăzută, deoarece volumul sanguin circulant efectiv, şi în special plasma, sînt mult reduse. Scăderea volumului sanguin circulant efectiv reflectă fie o scădere absolută a volumului plasmatic, fie o expandare a patului vascular, care creează astfel o disproporţie între conţinut şi conţinător. În ambele eventualităţi, întoarcerea

Scanned with OKEN Scanner

venoasă este scăzută, cu consecințele ei directe : reducerea debitului cardiac și a tensiunii arteriale. În unele cazuri, se produce edem pulmonar acut și stop cardiac.

*Hipotermia.* De regulă, temperatura corpului în intoxicația barbiturică este normală, dar într-un număr restrîns de cazuri se instalează hipotermia (29—36°). Este adevărat că barbituricele perturbează mecanismele centrale de termoreglare, dar hipotermiile grave se produc în cazurile expunerii prelungite la frig a bolnavilor comatoși. Hipotermia este un factor de gravitate, prin tulburările ionice și metabolice pe care le produce, responsabile îndeosebi de perturbările cardiace grave, inclusiv de stopul cardiac (Lareng și colab., 1969 și 1970). Hipotermiile profunde deprimă funcția respiratorie și cardiocirculatorie, scade debitul sanguin renal și face dificilă reechilibrarea acidobazică și hidroelectrolitică. Au fost totuși comunicate cazuri de supraviețuire, în care hipotermia ajunsese la 23° (Linton și Ledingham, 1966) și chiar la 21°, folosindu-se ca mijloc de bază pentru reîncălzire dializa peritoneală (Lash și colab., 1967).

*Alterări cutaneo-musculare.* O parte din bolnavii comatoși prezintă leziuni cutanate buloase, care apar la 24 de ore după ingestia de doze masive de barbiturice și care se localizează în special la nivelul palmelor, genunchilor, coatelor și în regiunile în care se produc escarele de decubit. Unul din bolnavii noștri, în vîrstă de 21 de ani, a evoluat cu numeroase leziuni flictenulare, distribuite atît pe trunchi, cît și pe membre, leziuni pentru a căror vindecare a fost necesară o spitalizare de trei luni. Rabdomioliza este o complicație mai rară. Clinic, ea se pune în evidență printr-o crampă spontană sau provocată la palparea mușchilor interesați. Mușchii sau segmentele musculare sînt măriți de volum, de consistență dură (cînd tensiunea în loja musculară este extremă) sau dimpotrivă, păstoasă, foarte ușor mobilizabilă. Rabdomioliza este însoțită de impotență funcțională, care poate merge de la un deficit muscular minor localizat pînă la tetraplegie. Palparea mai poate pune în evidență un edem al pielii (Bismuth și colab., 1972). Leziunile cutaneo-musculare se produc prin mecanisme incomplet cunoscute. În cursul intoxicațiilor care evoluează cu comă prelungită, leziunile sînt localizate în regiunile de contact cu planul dur al patului, ca și în cazul escarelor. Uneori, dimpotrivă, cînd coma nu se prelungește, rabdomioliza interesează preferențial rădăcinile membrelor inferioare (Nicolas și colab., 1970). Rareori, rabdomioliza interesează și alți mușchi ca miocardul, diafragma, mușchii intercostali și rareori chiar musculatura faringelui și a laringelui (Wattel și colab., 1978).

*Electroencefalograma.* Observațiile efectuate pe loturi mari de bolnavi au arătat că eeg prezintă modificări care permit subîmpărțirea intoxicațiilor acute cu barbiturice în patru stadii cu gravitate crescîndă (Curtz și colab., 1967). În stadiul I, se constată abundență de ritmuri rapide, slab voltate, de frecvență superioară cifrei de 14 cicli/s și activitatea alfa conservată. În stadiul II, ritmurile rapide pot să persiste, dar apar ritmurile lente teta și delta. Stadiul III se caracterizează prin apariția de unde lente mari, iar stadiul IV, prin traseu izoelectric și activitate lentă, anarhică.

Scanned with OKEN Scanner

**Evoluţie, complicaţii, prognostic.** În formele uşoare ale intoxicaţiei barbiturice acute, coma, care poate fi agitată, durează de la cîteva ore la 24 de ore, în raport cu tipul de barbituric în cauză. Coma se însoţeşte de tahicardie moderată şi uneori de discretă disfuncţie respiratorie obstructivă. Formele grave, în care coma depăşeşte 24 de ore, se complică de regulă cu tulburări respiratorii, cardiovasculare şi renale (Arieff şi Friedman, 1973 ; Spear şi Protass, 1973), la care se mai adaugă : infecţii pulmonare (Jay şi colab., 1975) ; septicemii cu stafilococ sau germeni gram-negativi, care au ca poartă de intrare un focar pulmonar, urinar sau chiar un cateter intravenos ; escare de decubit şi necroze musculare ; hipokaliemie responsabilă de tulburări cardiace. Au mai fost semnalate şi alte complicaţii (Leclercq şi Proteau, 1970) : insuficienţă hepatică, la hepatici ; tulburări psihice, în special confuzionale ; tulburări neurologice variate (amauroză, polinevrită, paralizia sciaticului popliteu extern sau a nervului circumflex, mialgii cu predominanţă rizomerică). Prognosticul este în funcţie de doza şi de tipul barbituricului ingerat, de vîrsta şi starea viscerală a intoxicatului, de timpul scurs de la instalarea comei pînă la aplicarea tratamentului şi de intensitatea principalelor semne de gravitate (intensitatea comei, hipotermia şi, mai ales, şocul şi tulburările respiratorii cu insuficienţă respiratorie acută).

**Forme clinice.** În raport cu tipul de barbituric ingerat, cu asociaţia medicamentoasă, cu terenul pe care survine intoxicaţia şi gravitatea acesteia, se deosebesc o multitudine de forme clinice cu simptomatologie, evoluţie, complicaţii şi prognostic relativ diferite (Chaumien, 1975). În intoxicaţia cu doze relativ moderate de barbiturice cu durată scurtă de acţiune, tabloul clinic îmbracă aspectul unei come vigile, deseori agitată, cu reflexe vii şi cu accese de tremurături musculare predominant la nivelul membrelor, însoţite de contractură plastică. Semnul Babinski poate fi prezent. Stimularea dureroasă determină un acces de hipertonie, uneori cu atitudine de decerebrare la nivelul membrelor superioare (Vedriäne şi Dô, 1969). În doze mari, barbituricele cu durată scurtă de acţiune provoacă întotdeauna o comă profundă, cu tulburări respiratorii şi circulatorii grave (apnee şi colaps). Intoxicaţiile cu asociaţii de barbiturice cu durată scurtă şi medie de acţiune evoluează de regulă grav, provocînd apnee la doze relativ moderate. Asociaţiile medicamentoase sau cu alte substanţe toxice, ca alcoolul, salicilaţii etc., au întotdeauna o influenţă nefavorabilă asupra evoluţiei comei. Asociaţia dintre barbiturice şi alcoolul etilic este frecvent întîlnită în toxicologia clinică şi deşi sînt discuţii cu privire la efectul de sumaţie şi de potenţare reciprocă a asociaţiei alcool-barbiturice (Wiberg, 1969), în practică alcoolul agravează intoxicaţia barbiturică. Asociaţia cu oxid de carbon conferă intoxicaţiei cu barbiturice o gravitate extremă. La bolnavii epileptici, toleranţa la barbiturice este mult mai mare, ceea ce face ca la ieşirea din comă, barbitemia să fie încă foarte crescută. Din punct de vedere practic, în faţa unei come la un epileptic, presupusă a fi barbiturică, nu trebuie îndepărtată ideea unei come postcritice şi chiar a unui traumatism craniocerebral asociat. La bolnavii cu insuficienţă

Scanned with OKEN Scanner

renală, coma se prelungește din cauza eliminării renale scăzute a barbituricului, iar la cei cu insuficiență hepatică, din cauza catabolismului scăzut al drogului. În timpul sarcinii, intoxicația barbiturică nu favorizează nici avortul și nici nu precipită nașterea. Copilul se naște, în general, la termen, fără complicații (Leclercq și Proteau, 1970). Formele ușoare de intoxicație barbiturică se manifestă prin stare de somnolență profundă, dar bolnavul răspunde la stimuli dureroși forte. Pupilele au diametrul normal, reflexele corneene sînt conservate, modificările respiratorii și cardiovasculare lipsesc, iar trezirea din comă survine în cîteva ore. În formele medii ale intoxicației acute barbiturice, coma evoluează cu reflexe diminuate, se însoțește de tulburări respiratorii și cardiovasculare, dar acestea nu evoluează către colaps, stop cardiac, respirație Cheyne-Stokes sau apnee. Forma medie nu se însoțește de complicații, iar durata pierderii stării de conștiență este de cca 18 ore. În formele grave, coma evoluează fără reflexe sau cu reflexe mult diminuate, dar cu tulburări respiratorii și circulatorii grave (apnee, colaps, edem pulmonar, stop cardiac). Coma se însoțește de complicații, mai ales cînd durata ei depășește 24—48 de ore. În formele grave, la bolnavii mai în vîrstă de 50 de ani, letalitatea se apropie de 15% față de 1—3% în grupele de vîrstă pînă la 50 de ani (Gembickij și Eršov, 1977). Intoxicația barbiturică acută este mai bine tolerată de către copii decît de către adulți. Anuria prelungită, provocată de o tubulopatie acută, este excepțional de rară în intoxicația barbiturică. Anuria pe care o observăm curent în clinică este legată aproape întotdeauna de hipotensiunea arterială. Ea dispare în cîteva ore, după reechilibrarea circulatorie și după corectarea unei eventuale deshidratări a bolnavului.

**Tratamentul.** Instituirea măsurilor terapeutice începe la primul contact cu bolnavul, la domiciliul acestuia sau la locul accidentului. Dacă starea de conștiență a bolnavului este păstrată, se evacuează conținutul gastric prin administrarea de apă potabilă și provocarea de vărsături (p. 99). Dacă bolnavul se află în stare de somnolență sau obnubilare, această măsură terapeutică nu se aplică și bolnavul este transportat de urgență la spital. Dacă bolnavul se află în stare de comă profundă, medicul trebuie să ia măsuri imediate pentru permeabilizarea căilor aeriene superioare (p. 142), asigurarea accesului la o venă și instituirea unei perfuzii cu ser glucozat izotonic 5% sau ser fiziologic (p. 175). Dacă bolnavul prezintă brusc apnee sau pauze respiratorii, se instituie imediat respirația artificială gură la gură (p. 144). Dacă tensiunea arterială are tendința de prăbușire, se mărește ritmul de perfuzare a soluției glucozate și se injectează intravenos o doză de 200—300 mg hemisuccinat de hidrocortizon și, la nevoie, se adaugă 2—4 mg de norartrinal în lichidele de perfuzie. Într-o asemenea situație, perfuzia trebuie reglată în așa fel încît tensiunea arterială sistolică să nu depășească 90 mmHg. În timpul transportului către spital, bolnavul trebuie așezat cu capul înclinat lateral, pentru a se evita aspirarea în arborele traheobronșic a conținutului unor eventuale vărsături. Coma barbiturică profundă se tratează numai în spitale, și anume în serviciile de reani-

Scanned with OKEN Scanner

mare şi terapie intensivă, unde se aplică măsurile terapeutice relativ standardizate : spălătura gastrică (p. 101), diureza forţată alcalinizantă (p. 106), reechilibrarea respiratorie (p. 142), reechilibrarea circulatorie (p. 149), reechilibrarea hidroelectrolitică (p. 177), antibioterapia de protecţie (p. 179), epurarea extrarenală (p. 111, 114 şi 115) şi tratamentul altor complicaţii. Diureza osmotică alcalină, grăbind eliminarea toxicului scade cu 2/3 durata comei barbiturice (Myschetzky şi Lassen, 1963). Intubaţia traheală este necesară nu numai în cazurile de insuficienţă respiratorie acută, în scopul ventilaţiei mecanice, ci chiar în coma profundă de gradul III sau dacă bolnavul prezintă încărcare traheobronşică. Tratamentul şocului din intoxicaţia barbiturică are la bază refacerea volemiei, prin administrarea de lichide volumice (dextrani, soluţie glucozată 5%, ser fiziologic), la care se adaugă, de la caz la caz, în funcţie de gradul vasoconstricţiei periferice, noradrenalină sau izoproterenol şi droguri inotropice pozitive, ca dopamina, glucagonul şi digitala (Locket, 1973). Compoziţia lichidelor perfuzate trebuie să ţină seama de echilibrul hidroelectrolitic în care se găseşte bolnavul. De regulă, se administrează mai întîi soluţie salină şi soluţie izotonică de glucoză 5%, apoi Dextran-70, avîndu-se grijă să nu se hiperhidrateze bolnavul. Dacă presiunea venoasă centrală a bolnavului este monitorizată, perfuzia de lichide nu trebuie să ducă la creşterea peste 15 cm $H_2O$, deoarece la valori de peste 20 cm $H_2O$, se poate produce edemul pulmonar sau insuficienţa cardiacă congestivă acută. În cazul în care lichidele volumice administrate în cantităţile necesare nu reuşesc să crească tensiunea arterială (în condiţiile unei oxigenări adecvate prin ventilaţie artificială), se recurge la perfuzia de noradrenalină, 4—8 mg în 500 ml ser glucozat 5%, într-un ritm care să menţină tensiunea arterială în jur de 90—100 mmHg. În cazurile în care avem certitudinea existenţei unei vasoconstricţii, în care noradrenalina este contraindicată, administrăm izoproterenol în perfuzie intravenoasă, în doză de 1 mg în 500 ml soluţie glucozată 5%, care, prin acţiunea lui beta-stimulantă adrenergică, creşte contractilitatea miocardului şi produce vasodilataţie periferică. Administrarea de dopamină (Gifford şi colab., 1969) sau glucagon sau digitalice este deseori necesară pentru tonifierea miocardului. Unii autori recomandă, pentru îndepărtarea şocului, şi corticoizi — intravenos — ca hemisuccinat de hidrocortizon, în doze de cel puţin 1 000 mg/24 de ore sau alte preparate cortizonice de uz intravenos, în doze echivalente. Dializa peritoneală creşte eliminarea toxicului mai mult decît diureza osmotică alcalinizantă, în cazul amobarbitalului, secobarbitalului şi pentobarbitalului. Dimpotrivă, în cazul fenobarbitalului, dializa peritoneală nu pare să fie mai eficace decît diureza osmotică alcalinizantă (Premel-Cabic şi colab., 1973). Eficacitatea dializei peritoneale fiind discutabilă, mulţi autori preferă hemodializa în cazul intoxicaţiilor grave. Hemodializa şi dializa peritoneală sînt indicate în următoarele circumstanţe (Locket, 1973) : cînd concentraţia plasmatică de barbiturice cu durată lungă de acţiune depăşeşte 20 mg/100 ml ; în cazurile de ingestie a barbituricelor în asociaţie cu alte medicamente ; în intoxicaţiile care evoluează cu hipotensiune refractară la tratament ; cînd sînt semne de leziuni hepato-

Scanned with OKEN Scanner

renale ; cînd starea clinică a bolnavului se deteriorează, în ciuda măsurilor terapeutice instituite ; în cazurile în care coma nu devine superficială sub tratamentul administrat. Este de reținut, că dializa peritoneală este din ce în ce mai puțin folosită ca metodă de epurație extrarenală în intoxicația acută cu barbiturice. Pe de altă parte, noua metodă de epurare extrarenală, și anume hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat, are o eficacitate deosebită (Hennemann și colab., 1976 ; Bismuth și Chollet, 1979) comparativ cu hemodializa. În esență, măsurile terapeutice din intoxicația cu barbiturice se adaptează după gravitatea intoxicației, și anume : în intoxicația acută recentă se practică spălătura gastrică și se asigură supravegherea medicală a bolnavului ; în coma superficială se evacuează conținutul gastric și se aplică diureza forțată alcalinizantă sub supraveghere biologică, pînă la ieșirea din comă ; în coma profundă, cu tulburări respiratorii și circulatorii grave și în cea care evoluează cu complicații se aplică tot complexul de măsuri terapeutice de reanimare și terapie intensivă. Hipotermia necesită măsuri terapeutice speciale de reanimare, dintre acestea dializa peritoneală părînd a reprezenta mijlocul de reîncălzire cel mai adecvat și cel mai eficace (Lash și colab., 1967). La externare, trebuie precizate motivațiile psihologice și sociologice ale tentativei de suicid și trebuie asigurată asistența neuropsihiatrică, de la caz la caz.

Pentru evitarea unor erori terapeutice, considerăm necesar să insistăm și asupra a ceea ce nu trebuie făcut în coma barbiturică. Reamintim că spălătura gastrică nu se face decît după o prealabilă intubație traheală cu o sondă prevăzută cu balonaș, care îndepărtează pericolul de aspirație a conținutului gastric și moartea bolnavului prin asfixie. În trecut, s-au folosit ca antidot farmacodinamic substanțe excitante ale sistemului nervos central, ca : pentilentetrazolul (Pentetrazol), bemegrida (Megimid), niketamida (Koramina), prectamida (Micoren), amifenezolul (Daptazol), amfetamina (Benzedrina), stricnina, lobelina, cafeina etc. Experiența a arătat, însă, că în cazurile grave de intoxicație cu barbiturice și în prezența depresiunii respiratorii severe de origine centrală, substanțele excitante enumerate nu au nici o valoare terapeutică. Ele nu fac decît să stimuleze centrii bulbari pentru o perioadă foarte scurtă de timp, după care efectele sînt contrarii, deoarece aceste substanțe accentuează depresiunea respiratorie, prin consumul mare de oxigen la nivelul centrilor respiratori. În plus, substanțele stimulante favorizează apariția aritmiilor, precipită instalarea insuficienței cardiocirculatorii, produc hipotermie și, uneori, leziuni renale cu anurie. De aceea, astăzi folosirea acestor substanțe ca antidoturi în coma barbiturică constituie o greșeală medicală (Mogoș, 1978). În ceea ce privește reîncălzirea, trebuie să evităm aplicarea de sticle cu apă fierbinte, deoarece acestea favorizează apariția de necrolize epidermice, escare și ulcere ale tegumentelor, prin creșterea consumului de oxigen.

## Hipnoticele nebarbiturice

Hipnoticele nebarbiturice sînt substanțe somnifere mai slabe decît barbituricele, indicate mai ales bolnavilor care prezintă reacție de in-

Scanned with OKEN Scanner

toleranţă faţă de barbiturice. Clasificarea hipnoticelor nebarbiturice, după criteriul structurii chimice, este redată în tabelul 13—3. Dintre numeroasele hipnotice nebarbiturice, cele care prezintă importanţă în toxicologia clinică sînt : glutetimida, metaqualona, etclorvinolul şi cloralhidratul (hidratul de cloral).

*Tabelul 13—3*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalelor hipnotice nebarbiturice**

| | |
|---|---|
| A — HIPNOTICE ALCOOLI | |
| *Metilpentinol* | |
| Dormison | Oblivon |
| *Etclorvinol* | |
| Placidyl | — |
| B — HIPNOTICE ALDEHIDE | |
| *Cloralhidrat* (Hidratul de cloral) | |
| — | — |
| *Triclofos* (Tricloetilfosfatul) | |
| Hipnogal | Tricloryl |
| *Paraldehida* | |
| — | — |
| C — CARBAMAŢI | |
| *Etinamat* | |
| Valmid | — |
| D — URCIDE ACICLICE | |
| *Bromisoval* | |
| Albroman | Bromoval |
| Dormigen | Bromural |
| E — PIPÉRIDINDIONE | |
| *Glutetimida* | |
| Doriden | Noxyron |
| F — CHINAZOLONE | |
| *Metaqualona* | |
| Madrax | Quaalude |
| Melsedin | Somnafac |
| Motolon | Sopor |
| Parest | Tuasolone |
| G — DERIVAŢI DE BENZODIAZEPINĂ | |
| *Nitrazepam* | |
| Mogadan | Mogadon |

**Glutetimida** este un hipnotic nebarbituric, a cărui structură chimică este mult apropiată de cea a fenobarbitalului (fig. 13—3). Acţiunea

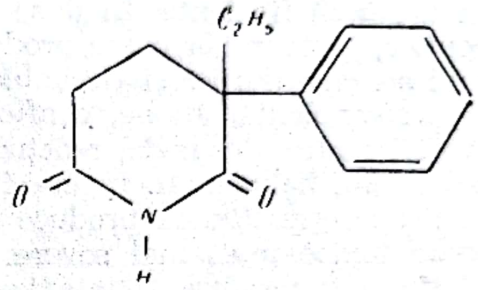

*Fig. 13—3 — Glutetimida.*

farmacologică a glutetimidei este similară cu cea a secobarbitalului, în privinţa duratei de acţiune, efectelor analgezice, antitusive şi anticonvulsivante. Medicamentul are acţiune anticolinergică pronunţată, provocînd midriază, scăderea secreţiei salivare şi motilităţii intestinale.

*Metabolism, mecanism de acţiune, toxicitate.* Glutetimida este liposolubilă. Avînd un coeficient mare de partiţie lipide/apă, difuzează repede prin barierele celulare. Injectată intravenos, se comportă ca şi tiopentalul : se concentrează mai întîi în creier şi alte organe intens vascularizate, după care se redistribuie în organele mai puţin vascularizate. Absorbţia pe cale digestivă se face mai lent din cauza slabei solubilităţi în apă. Se citează un caz cu evoluţie fatală, la care au fost găsite în stomac, după trei zile de la ingestie, tablete intacte de gluteti-

midă, deşi bolnavul fusese supus spălăturii gastrice (Goodman şi Gilman, 1970). Glutetimida este biotransformată în întregime în organism prin hidroxilare. Unul din produşii de metabolism, glutaconimida, are proprietăţi hipnotice. O mare parte din metaboliţi sînt eliminaţi prin bilă în intestin, de unde sînt reabsorbiţi, urmînd ciclul enterohepatic, ceea ce face ca eliminarea lor prin urină să fie lentă. În doze terapeutice, glutetimida poate produce reacţii adverse (Miller şi Greenblatt, 1976) : somnolenţă, ataxie, confuzie, tulburări gastrointestinale, reacţii de sensibilizare, halucinaţii. Ingerată în doze toxice, glutetimida produce fenomene toxice mult mai severe. O doză de 5 g produce o intoxicaţie gravă, iar doza de 10—20 g poate fi fatală (Goodman şi Gilman, 1970).

*Simptome şi semne.* Simptomatologia intoxicaţiei acute cu glutetimidă este foarte asemănătoare cu cea provocată de barbiturice, dar cu cîteva deosebiri. Astfel, hipotensiunea arterială şi şocul sînt mult mai frecvente în intoxicaţia cu glutetimidă, reprezentînd tulburările clinice majore care creează dificultăţi terapeutice. Midriaza este un semn constant prezent în intoxicaţia cu glutetimidă, care persistă timp de mai multe ore după ce bolnavul a ieşit din comă (Maher şi colab., 1962). Caracteristice sînt, de asemenea, prezenţa efectelor anticolinergice periferice, manifestate prin uscăciunea gurii, ileus paralitic şi atonie a vezicii urinare. În cazurile severe, bolnavii pot prezenta accese de spasme musculare tonice şi convulsii. Evoluţia simptomatologiei poate fi ciclică, fenomen determinat probabil de absorbţia întîrziată a drogului (Schreiner şi colab., 1958). Spre deosebire de intoxicaţia barbiturică, în intoxicaţia cu glutetimidă, deprimarea respiratorie este mai puţin importantă, apneea survenind mult mai rar în cursul evoluţiei.

*Tratamentul.* În formele uşoare, se aplică spălătura gastrică (p. 101) şi se supraveghează bolnavul. Diureza forţată este puţin eficace, deoarece toxicul este stocat în ţesutul grăsos şi biotransformat în întregime. În intoxicaţia acută severă cu glutetimidă, se aplică măsurile terapeutice care se adresează comei (p. 175), şocului (p. 155) şi insuficienţei respiratorii acute (p. 142). În formele foarte grave, este indicată hemodializa, glutetimida făcînd parte din grupul substanţelor cu dializanţă mare. Eficacitatea hemodializei este însă limitată, deoarece glutetimida se fixează în ţesutul grăsos.

**Metaqualona** este un hipnotic nebarbituric, derivat de chinazolonă (fig. 13—4). În clinică, 150 mg de

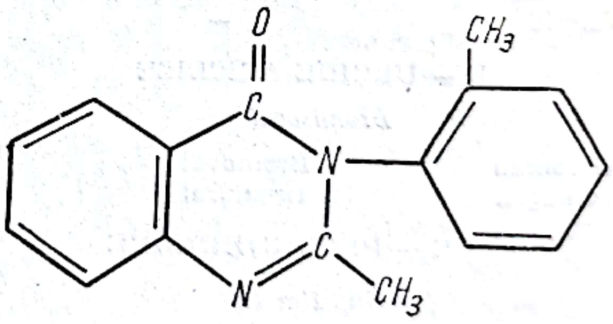


*Fig. 13—4* — Metaqualona.

metaqualonă au aproximativ acelaşi efect hipnotic ca şi 200 mg de ciclobarbital, dar efectul metaqualonei este de durată mai lungă. Metaqualona are efect antitusiv comparativ cu cel al codeinei, căreia îi creşte proprietăţile analgezice. În doze

Scanned with OKEN Scanner

mari, deprimă selectiv reflexele polisinaptice de la nivelul măduvei spinării.

*Metabolism, toxicitate.* Metaqualona se absoarbe cu uşurinţă pe cale digestivă. După distribuţie şi stocare, este degradată într-un număr mare de metaboliţi, prin oxidarea grupărilor metilice şi hidroxilarea nucleilor aromatici. Metaboliţii alcoolici şi fenolici sînt conjugaţi cu acidul glucuronic. O parte dintre aceştia sînt excretaţi prin bilă şi reabsorbiţi prin mucoasa intestinală, înainte de a fi eliminaţi prin urină. În doze terapeutice, metaqualona provoacă la 5% din bolnavii trataţi fenomene adverse ca : cefalee, somnolenţă, ameţeli, anorexie, vărsături, uscăciunea gurii, jenă epigastrică, diaree, tahicardie, transpiraţii şi erupţii cutanate eritematoase (Dipalma, 1976).

*Simptome şi semne.* Ingestia de doze mari de metaqualonă provoacă comă, mioclonii şi convulsii. Hiperactivitatea musculară poate fi atît de intensă încît să necesite curarizarea bolnavului (Abboud şi colab., 1974). Unii bolnavi prezintă edem cutanat, edem pulmonar şi uneori hemoragii nazale şi gastrice. În intoxicaţia cu preparatul Madrax, în a cărei compoziţie intră 250 mg metaqualonă şi 25 mg difenhidramină, simptomatologia constă din (Matthew şi colab., 1968 ; Oh şi colab., 1978) : pierderea stării de conştienţă, hipertonie, hiperreflexie, mioclonii, spasm carpo-pedal, hipotermie, aritmii cardiace, creşterea enzimelor serice, alterarea timpului de protrombină şi trombopenie. Drogul mai produce creşterea permeabilităţii capilarelor pulmonare, urmată de un atac de edem pulmonar acut toxic.

*Tratamentul.* În formele severe, măsurile terapeutice se adresează în special convulsiilor (p. 180), insuficienţei respiratorii (p. 137), insuficienţei circulatorii (p. 155) şi edemului pulmonar acut toxic (p. 127). Epurarea extrarenală, şi în special hemodializa, au fost folosite de către unii autori (Caridis şi colab., 1967), cu rezultate satisfăcătoare.

**Etclorvinolul** este un hipnotic nebarbituric (fig. 13—5) care are pro-

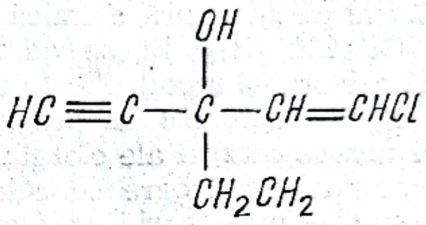

*Fig. 13—5* — Etclorvinolul.

prietăţi farmacologice asemănătoare cu ale fenobarbitalului, cu deosebirea că efectele hipnotice se instalează mai rapid şi dispar mai repede. Drogul are şi proprietăţi anticonvulsivante, fiind folosit în unele cazuri în tratamentul epilepsiei. În doze terapeutice, etclorvinolul acţionează exclusiv asupra sistemului nervos. Printre reacţiile adverse semnalate, menţionăm somnolenţa, confuzia şi unele tulburări gastrointestinale (Jacobson, 1972 ; Miller şi Greenblatt, 1976). Au fost comunicate cazuri de trombocitopenie prin etclorvinol, cu mecanism imun şi evoluţie fatală (Jacobson, 1972). Abuzul de etclorvinol determină rareori ambliopie şi neuropatie periferică. După ingestia de etclorvinol în cantităţi mari apar simptome şi semne asemănătoare celor produse de celelalte hipnotice. O doză de 15 g de etclorvinol poate fi fatală, dar au



Scanned with OKEN Scanner

fost comunicate cazuri de intoxicație acută cu 15—25 g, care au supraviețuit și în care starea comatoasă, însoțită de șoc și convulsii, a durat 5 zile (Ogilvie și colab., 1966). Tratamentul este simptomatic și de susținere. El se adresează comei (p. 175), convulsiilor (p. 180), șocului (p. 155). Hemodializa este eficace, etclorvinolul fiind un drog dializabil (Ogilvie și colab., 1966).

**Cloralhidratul** este un hipnotic nebarbituric cu structură chimică simplă : $CCl_3CH(OH)_2$. El se administrează per oral și rectal. Efectele farmacologice depresive asupra sistemului nervos central ale cloralhidratului sînt asemănătoare cu cele ale alcoolului etilic, barbituricelor și anesteziceloг gazoase. În doze mici, are acțiune sedativă, iar în doze terapeutice maxime, are efecte hipnotice pronunțate.

*Metabolism, toxicitate.* Drogul se absoarbe pe cale digestivă, inclusiv pe cale rectală. După pătrunderea în sînge, este distribuit în toate țesuturile organismului. Din biotransformarea cloralhidratului rezultă acid tricloracetic și tricloroetanol. Se pare că acest din urmă metabolit este responsabil de efectele hipnotice ale drogului. Metaboliții se elimină prin urină. În doze terapeutice (0,5—1 g), cloralhidratul poate produce reacții adverse, dintre care cele mai importante sînt (Miller și Greenblatt, 1970) : somnolență în timpul zilei, dezorientare, cefalee, confuzie, vertij, dizartrie, semne de excitație a sistemului nervos central (agitație, anxietate, coșmaruri, halucinații), tulburări gastrointestinale (grețuri, vărsături, pirozis, reacții de sensibilizare (erupție eritematoasă, prurit, febră, eozinofilie). Reacțiile adverse apar mai frecvent la vîrstnici și la femei.

*Simptome și semne.* Intoxicația acută evoluează cu simptome și semne asemănătoare celor din intoxicația alcoolică sau barbiturică : comă, deprimare a respirației, hipotensiune arterială, hipotermie și mioză punctiformă. Ingestia de doze mari, peste 10 g, poate provoca moartea într-un interval de timp foarte scurt (Nagel și Schmechta, 1970). Au fost comunicate, însă, cazuri de supraviețuire după ingestia a 30 g de cloralhidrat.

*Tratamentul* constă în spălătură gastrică (p. 101), diureză osmotică forțată (p. 106), reechilibrare respiratorie (p. 142), circulatorie (p. 149) și combaterea hipotermiei.

## Tranchilizantele minore

Tranchilizantele minore sînt substanțe medicamentoase care, administrate indivizilor normali sau nevroticilor, înlătură starea de neliniște, excitație sau tensiune psihică. Înlăturarea anxietății le conferă denumirea de anxiolitice, iar instalarea stării de liniștire psihică, denumirea de ataractice. Tranchilizantele minore nu produc somn, cu excepția nitrazepamului și flurazepamului (Greenblatt și colab., 1975), dar favorizează instalarea somnului fiziologic, cînd sînt administrate în doze terapeutice. Prin aceste proprietăți farmacologice se deosebesc de sedative, care, în doze mici, produc liniștire, iar în doze mari, somn hipnotic și narcotic (Cuparencu și colab., 1976). Spre deosebire de tranchilizantele majore (medicamentele neuroleptice), tranchilizantele minore nu produc fenomene de parkinsonism cînd sînt administrate în doze mari. Unele tranchilizante, ca de exemplu diazepamul, au proprietăți anticon-

Scanned with OKEN Scanner

vulsivante și miorelaxante (Stroescu, 1977), iar altele au și acțiune antihistaminică. Tranchilizantele minore determină fenomenul de toleranță și dependență (Smith și Kawlins, 1977). Din punct de vedere al structurii chimice, tranchilizantele sînt derivați ai difenilmetanului (tabelul 13—4), ai alcoolilor alifatici, respectiv, propandiolilor (tabelul 13—5 și 13—6), benzodiazepinelor (tabelul 13—7 și 13—8). La acestea, se mai adaugă și tranchilizante cu structură chimică diversă (tabelul 13—9). Cel mai des folosite în practica medicală sînt meprobamatul și benzodiazepinele, care au o pondere mare în etiologia intoxicațiilor acute.

*Tabelul 13—4*

**Principalii derivați de difenilmetan**

| | |
|---|---|
| *Benactizina* | |
| Rhobex | Suavitil |
| *Hidroxizina* | |
| Atarax | Placidol |
| Hidroxizin | Vistaril |

*Tabelul 13—6*

**Structura principalilor propandioli**

| Denumirea | $R_1$ | $R_2$ |
|---|---|---|
| Meprobamat | H | H |
| Carisoprodol | H | $-CH-(CH_3)_2$ |
| Tibamat | $-CH_2-(CH_2)_2-$ $-CH_3$ | H |

*Tabelul 13—6*

**Denumirile comune și comerciale ale principalilor propandioli**

| | |
|---|---|
| *Meprobamat* | |
| Amepromat | Meprotabs |
| Andaksin | Meprotaps |
| Andaxin | Meprozine |
| Aneural | Miltamato |
| Aneurol | Miltann |
| Aneuxral | Miltaun |
| Ansietan | Miltown |
| Ansil | Miltuan |
| Ansiowas | Morbam |
| Apascil | Neo-Tran |
| Arpon | Nervonus |
| Artolon | Oasil |
| Atraxin | Orolevol |
| Biobamat | Pan-Tranquil |
| Calmax | Panediol |
| Calmiren | Paxin |
| Cirpon | Perequietil |
| Cirponyl | Perequil |
| Cypron | Pertranquil |
| Dapaz | Placidon |
| Diveron | Prequil |
| Dormabrol | Probamato |
| Ecuanil | Probamyl |
| Edenal | Procalmadol |
| Epikur | Procalmidol |
| Equanil | Procarbamide |
| Equatrate | Proquanil |
| Equilium | Quaname |
| Equinil | Quanil |
| Equitar | Reostral |
| Gagexyl | Restenil |
| Harmonin | Restinal |
| Holbamate | Restinil |
| Madiol | Sadanyl |
| Margonil | Sedazil |
| Mepantin | Setran |
| Mepavlon | Shalvaton |
| Mepranil | Sowell |
| Meprin | Tensol |
| Meprobam | Tensonal |
| Meproban | Tranquil |
| Meprodil | Tranquiline |
| Meprosan | Tranquisan |
| Meprosin | Trelmar |
| Meprospan | Urbil |
| Meprotan | |
| *Carisoprodol* | |
| Apesan | Mioril |
| Brianil | Nospasm |
| Carisol | Rela |
| Carisoma | Relax |
| Carisoprol | Sanoma |
| Carsodol | Soma |
| Flexartal | Somadril |
| Mediquil | Somalgit |
| Mioartrina | Somanil |
| Miolisodol | |
| *Tibamat* | |
| Solacen | Tybatran |

*Tabelul 13—7*

**Structura principalilor derivaţi de azepam**

| Denumirea | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ |
|---|---|---|---|---|
| Diazepam | —Cl | $-CH_3$ | —H | —H |
| Oxazepam | —Cl | —H | —OH | —H |
| Lorazepam | —Cl | —H | —OH | —Cl |
| Nitrazepam | $-NO_2$ | —H | —H | —H |
| Nimetrazepam | $-NO_2$ | $-CH_3$ | —H | —H |
| Clonazepam | $-NO_2$ | —H | —H | —Cl |
| Flurazepam | —Cl | $(-CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$ | —H | —F |
| Prazepam | —Cl | $-CH_2-C_3H_5$ | —H | —H |

*Tabelul 13—8*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalelor benzodiazepine**

| | |
|---|---|
| *Clordiazepoxid* | |
| Librium | Reliberan |
| Metaminodiazepossido | Reposal |
| Methaminediazepoxide | Seren vita |
| Napoton | Sonia |
| *Diazepam* | |
| Diazepam | Seduxen |
| Faustan | Valium |
| *Oxazepam* | |
| Adumbran | Serenal |
| Bonare | Serenid |
| Praxiten | Serepax |
| Serax | Seresta |
| *Lorazepam* | |
| Tavror | WY—3036 |
| *Nitrazepam* | |
| Mogadan | Mogadon |
| *Medazepam* | |
| Nobrium | Rudotel |
| *Clorazepat* | |
| Nevracten | Tranxène |
| Tranxilium | — |
| *Flurazepam* | |
| Dalmane | — |

*Tabelul 13—9*

**Tranchilizante cu structură chimică diversă**

| | |
|---|---|
| *Oxanamida* | |
| Quiactan | — |
| *Benzoctamina* | |
| Tacitine | — |

**Meprobamatul.** Acest medicament, a cărui structură este redată în figura 13—6, este principalul tranchilizant din grupa propandiolilor (vezi formula generală în fig. 13—7). Efectele farmacologice ale meprobama-

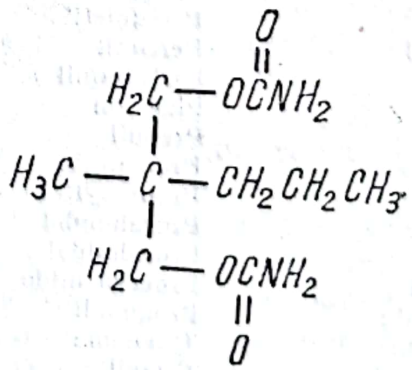

*Fig. 13—6* — Meprobamatul.

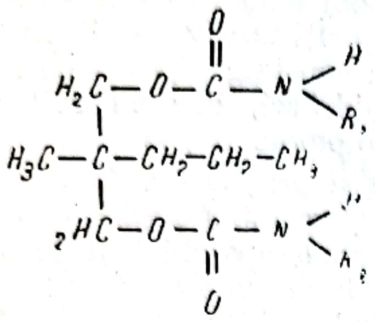

*Fig. 13—7* — Formula generală a propandiolilor.

tului sînt similare cu cele ale barbituricelor şi în special cu ale fenobarbitalului, dar durata de acţiune a meprobamatului este mai scurtă. Drogul induce somnul la persoanele cu insomnie şi provoacă relaxarea musculaturii scheletale. Compuşii înrudiţi cu meprobamatul (tabelul 13—5 şi 13—6) au acţiune asemănătoare cu ale acestuia, cu unele mici deosebiri. Astfel, carisoprodolul are, ca şi meprobamatul, acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central, dar la acest derivat predomină acţiunea de relaxare a musculaturii scheletale. Tibamatul are acţiune absolut asemănătoare cu a meprobamatului, cu deosebirea că are durata de acţiune mai scurtă. Drogul nu produce toleranţă (Stroescu, 1977).

*Metabolism, toxicitate.* Administrat pe cale orală, meprobamatul se absoarbe repede în sînge, unde concentraţia de vîrf apare după 1—2 ore de la administrare şi după care scade treptat, în următoarele 16 ore. Studii cu carbon marcat au arătat că meprobamatul difuzează relativ uniform în toate ţesuturile. O parte din meprobamat este supus biotransformării, principalul metabolit al acestuia fiind inactiv din punct de vedere farmacodinamic. Ca şi barbituricele, meprobamatul manifestă capacitatea de inducţie enzimatică la nivelul microzomilor hepatici, accelerînd biotransformarea multor droguri la acest nivel. Aproximativ 10% din meprobamat se elimină ca atare, iar restul de 90% se elimină prin urină sub formă de metaboliţi (Goodman şi Gilman, 1970). Ingerat în doze terapeutice, meprobamatul produce rareori fenomene adverse. În afară de somnolenţă, au fost comunicate cazuri de purpură trombocitopenică, anemie aplastică, leucopenie, agranulocitoză şi manifestări alergice. Folosirea îndelungată de doze mari (2 g zilnic) dezvoltă toleranţă şi dependenţă, cu sindrom de abstinenţă (Stroescu, 1977).

*Simptome şi semne.* Ingerat în cantităţi mari, în scop de suicid, meprobamatul determină instalarea unui tablou clinic care variază în raport cu doza ingerată. După ingestia a 4—10 g de meprobamat, bolnavii prezintă somnolenţă, letargie, stupor şi comă. Ingestia de doze mai mari de 10 g produce comă, tulburări cardiovasculare şi respiratorii (Mellerio şi colab., 1968 ; Goulon, 1972 ; Fréjaville, 1975 ; Charbonneau şi colab., 1978). Coma este însoţită de areflexie osteotendinoasă şi lipsă de răspuns la stimulii dureroşi. În comele superficiale şi în cele de profunzime medie, aceste semne neurologice lipsesc (Ferguson şi colab., 1960). Pupilele sînt midriatice, iar reflexele fotomotorii sînt conservate. Mioza este mai rar întîlnită. În aproximativ 20% din cazuri, coma se poate însoţi de episoade de agitaţie. La unii bolnavi, putem constata hipertonie a musculaturii membrelor inferioare cu hiperreflectivitate osteotendinoasă, clonus al piciorului şi al rotulei (Fréjaville, 1975). Uneori bolnavul prezintă trismus. Au fost co-

municate cazuri de reacții paradoxale, care, după ingestia a 20 g de meprobamat, au prezentat hiperexcitabilitate motorie sub forma crizelor mioclonice repetitive, de aspect epileptiform (Troy, 1958). Electroencefalograma pune în evidență alterări caracteristice : unde rapide cu frecvența de 20—30 cicli/s, fără perioade de inactivitate electrică, indiferent de doza ingerată. În formele severe de intoxicație acută cu meprobamat predomină tulburările hemodinamice, care constau în hipotensiune arterială severă și semne periferice de șoc : cianoză, răcirea extremităților și oligoanurie. Au fost comunicate cazuri de edem pulmonar acut (vezi capitolul 6). După Goulon (1972), în determinismul stării de șoc intervin doi factori principali, și anume : deprimarea funcției contractile a miocardului, ca urmare a acțiunii toxice directe a meprobamatului asupra mușchiului cardiac și reducerea întoarcerii venoase prin dilatarea venelor de capacitanță. Hipotensiunea arterială simplă, prezentă în formele ușoare și cu gravitate medie, a fost atribuită acțiunii directe a drogului asupra centrilor vasomotori (Ferguson și colab., 1960). În formele severe, la determinarea stării de șoc mai pot contribui și alți factori ca scăderea volumului circulant efectiv, ca și o vasoconstricție arteriolară periferică, ce diminuează întoarcerea venoasă. Deprimarea respirației, atribuită inhibării centrului respirator de către toxic, este mai puțin intensă decît în intoxicația acută cu barbiturice. Numai rareori ea poate pune în pericol viața bolnavului, mai ales în cazurile în care se produce obstrucția căilor aeriene prin exces de secreție oronazală și prin relaxarea mușchilor faringelui. În rare cazuri, dar îndeosebi cînd bolnavii comatoși sînt descoperiți tardiv de către anturaj, putem constata hipotermie însoțită de midriază, dar cu reflexele pupilare fotomotorii păstrate.

*Evoluție și prognostic.* Atît evoluția cît și prognosticul depind de doza de meprobamat absorbită și de precocitatea intervenției terapeutice adresată îndeosebi șocului. În formele ușoare, starea comatoasă și hipotensiunea arterială simplă se remit în primele 24 de ore de evoluție, sub tratament simptomatic. În formele severe, care evoluează cu comă profundă și șoc, prognosticul este rezervat și este strîns legată de doza absorbită și de concentrația plasmatică a meprobamatului. În formele severe, această concentrație este de cca 20 mg/100 ml. Cei mai mulți bolnavi intră în comă cînd concentrația plasmatică a meprobamatului depășește 10 mg/100 ml, la concentrații de cca 5 mg/100 ml, bolnavii păstrîndu-și încă starea de veghe (Maddock și Bloomer, 1967). Concentrația terapeutică este de 1 mg/100 ml. În cele mai multe cazuri, insuficiența circulatorie acută survine cînd concentrația plasmatică a meprobamatului depășește 20 mg/100 ml. Evoluția fatală se poate produce și la concentrații mai mici de 20 mg/100 ml, dacă bolnavul a ingerat concomitent alcool etilic, barbiturice sau ambele (Felby, 1970). Riscul major în intoxicația acută severă cu meprobamat este șocul. Prognosticul intoxicației acute severe cu meprobamat rămîne încă grav, deoarece mortalitatea nu scade sub 2%, în ciuda aplicării tehnicilor actuale de reanimare (Charbonneau și colab., 1972) și terapie intensivă.

**Tratamentul.** În formele ușoare, cînd starea de conștiență a bolna-

Scanned with OKEN Scanner

vului este păstrată, se practică spălătura gastrică (p. 101), după care se administrează un purgativ salin şi se hidratează corect bolnavul. În formele cu gravitate medie, cînd bolnavul prezintă comă şi hipotensiune arterială simplă, se practică spălătura gastrică, sub intubaţie traheală (p. 105), după care se instituie diureza osmotică neutră forţată (p. 106). În formele severe, care evoluează cu comă profundă şi insuficienţă circulatorie acută, se instituie măsurile terapeutice care se adresează stării comatoase (p. 175) şi şocului (p. 155). De regulă, în aceste cazuri sînt necesare intubaţia traheală şi ventilaţia artificială a bolnavului (p. 142). Cînd tensiunea arterială este complet prăbuşită (nu poate fi măsurată) şi cînd presiunea venoasă centrală este scăzută, este vorba de o hipovolemie prin sechestrarea sîngelui în patul venos de capacitanţă şi scăderea întoarcerii venoase. În asemenea cazuri, corectarea hipovolemiei, prin perfuzia de lichide volumice (Dextran-70 şi soluţii cristaloide) şi sînge, determină o evoluţie favorabilă, valorile tensionale redresîndu-se în cîteva ore. În cazul cînd hiperinflaţia hidrică este urmată de edem pulmonar iatrogenic, administrăm furosemid, 60—80 mg, intravenos. În cazurile în care tensiunea arterială este scăzută sau nulă şi presiunea venoasă centrală crescută, eventualitate mai rară, este vorba de o insuficienţă ventriculară stîngă. În asemenea cazuri, este necesară instituirea medicaţiei inotropice pozitive. Se încearcă întîi digitalizarea rapidă, pe cale intravenoasă, la acei bolnavi la care tahicardia nu ne permite administrarea de stimulatoare beta-adrenergice, ca izoproterenolul. Unii autori preferă dopamina, injectată intravenos, în doză de 5—10 micrograme/kg/min. (Marino şi colab., 1975). Prin acţiunea ei inotropică pozitivă, dopamina creşte perfuzia renală şi întoarcerea venoasă. Faţă de izoproterenol, ea are avantajul că nu scade rezistenţa arteriolară periferică (Marino şi colab., 1975). Alţi autori (Long-Chal şi colab., 1978) preferă dobutamina, în perfuzie intravenoasă, în doză de 2,5 micrograme/kg/min. Acest drog, prin acţiunea lui inotropică pozitivă specifică, pare să fie medicamentul de elecţie în insuficienţa miocardică din intoxicaţia acută severă cu meprobamat. Răspunsul la terapia inotropic pozitivă se produce în cîteva minute sau în cîteva ore. În cazurile de şoc care evoluează cu vasoconstricţie arteriolară periferică, recurgem la droguri vasodilatatoare, îndeosebi la izoproterenol. În ceea ce priveşte simpaticomimeticele alfa-adrenergice, acestea nu au indicaţii în şocul din intoxicaţia cu meprobamat. Autorii anglosaxoni le folosesc însă în cazurile de şoc cu presiune venoasă centrală scăzută, dar numai după o prealabilă corectare a hipovolemiei cu lichide volumice. După îndepărtarea stării de şoc se instituie diureza osmotică neutră. În cazurile de absorbţie masivă de meprobamat (20—40 g), în care concentraţia plasmatică depăşeşte 20 mg/100 ml, este preferabil să se recurgă la hemodializă, mai ales în cazurile cu anurie. Este de reţinut însă că hemodializa, ca şi dializa peritoneală au un *clearance* de eliminare a meprobamatului foarte puţin crescut, cînd diureza este conservată. Hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat este mult mai eficace decît hemodializa. În rarele cazuri de hipotermie, se recurge la dializa peritoneală, în scopul reîncălzirii, care tre-

buie făcută lent, pentru a se evita consumul exagerat de oxigen.

**Benzodiazepinele** sînt tranchilizante minore, care au drept cap de serie clordiazepoxidul (fig. 13—8).

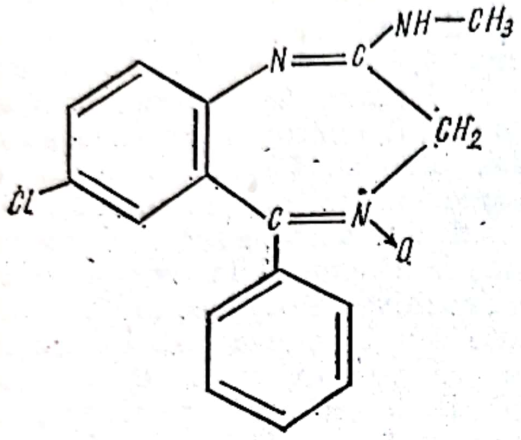


*Fig. 13—8* — Clordiazepoxidul.

Benzodiazepinele folosite în terapeutică sînt derivați de azepam, a căror formulă generală este redată în figura 13—9. Tabelul 13—7 cuprinde principalii derivați de azepam iar tabelul 13—8, denumirile comune și

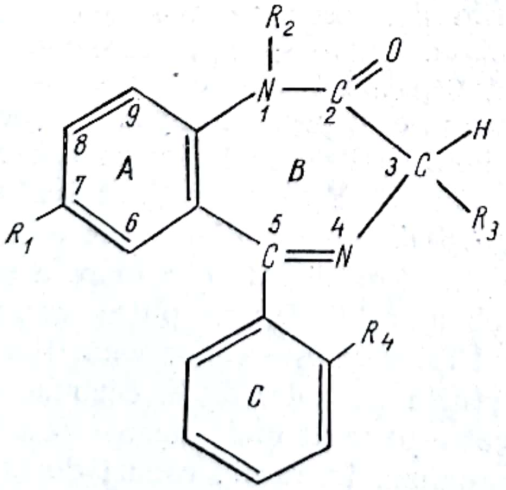


*Fig. 13—9* — Formula generală a derivaților de azepam.

cele comerciale ale principalelor benzodiazepine. Acțiunea farmacologică principală a benzodiazepinelor este cea anxiolitică, la care se adaugă acțiunea anticonvulsivantă și miorelaxantă (Stroescu, 1977 ; Smith și Kawlins, 1977). Efectul anxiolitic al clordiazepoxidului este mai intens decît al meprobamatului. Clordiazepoxidul nu are acțiune hipnotică, dar favorizează instalarea somnului și potențează acțiunea hipnoticelor. Unii autori (Gillis și colab., 1974) atribuie clordiazepoxidului proprietăți antiaritmice, în asociație cu xilina. Diazepamul are acțiune miorelaxantă și anticonvulsivantă mai mare decît clordiazepoxidul, iar efectul său anxiolitic apare mai rapid și este superior celui al clordiazepoxidului. Nitrazepamul și flurazepamul au și proprietăți hipnotice pronunțate.

*Metabolism, mecanism de acțiune, toxicitate.* Administrat oral, clordiazepoxidul se absoarbe rapid, dar numai 4% difuzează în lichidul cefalorahidian, restul de 96% rămînînd în circulație, legat de proteine (Stanski și colab., 1976). Metaboliții clordiazepoxidului sînt psihoactivi și au perioada de înjumătățire mai lungă decît substanța-mamă. Diazepamul și medazepamul sînt droguri liposolubile, care au și capacitatea de a se lega forte de proteine. Spre deosebire de clordiazepoxid și clorazepat, care sînt hidrosolubili, diazepamul și medazepamul sînt relativ insolubili în apă. Administrat oral, diazepamul este absorbit rapid, concentrația sanguină atingînd maximum în 30—60 min. Ingestia simultană de alcool crește viteza de absorbție a drogului (Hayes și colab., 1977). Metaboliții diazepamului sînt farma-

Scanned with OKEN Scanner

cologic activi, astfel încît ei traversează cu uşurinţă bariera hematoencefalică. Flurazepamul este hidrosolubil, se absoarbe repede şi este transformat în metaboliţi psihofarmacologic activi. Catabolizarea lui este rapidă. Nitrazepamul este solubil în apă şi se absoarbe rapid pe cale orală, atingînd concentraţia maximă în sînge la două ore după ingestie. Deşi drogul traversează rapid bariera hematoencefalică, concentraţia lui în lichidul cefalorahidian este mult mai mică decît în sînge, deoarece circulă fixat forte de proteinele plasmatice. Produşii de catabolism ai nitrazepamului sînt psihofarmacologic inactivi (Greenblatt şi Shader, 1974). Oxazepamul este hidrosolubil, se absoarbe repede pe cale digestivă, atingînd maximum de concentraţie în sînge la două ore după administrarea orală. Drogul traversează uşor bariera hematoencefalică. Este biotransformat în produşi psihofarmacologic inactivi. Lorazepamul seamănă cu oxazepamul în ceea ce priveşte proprietăţile farmacologice, cu deosebirea că are efecte sedative şi hipnotice mai puternice (Wang şi colab., 1976). În sfîrşit, clorazepatul este hidrosolubil şi este catabolizat la dimetidiazepam şi oxazepam, metaboliţi psihofarmacologic activi, care traversează bariera hematoencefalică. Este important de reţinut faptul că un număr important de benzodiazepine, şi anume clordiazepoxidul, clorazepatul, diazepamul, lorazepamul, medazepamul şi oxazepamul, urmează căi asemănătoare de biotransformare (Ban şi Amin, 1979). Medazepamul este catabolizat la diazepam. Diazepamul, clordiazepoxidul şi clorazepatul sînt catabolizaţi la oxazepam, iar lorazepamul este un derivat al oxazepamului (Dixon şi colab., 1976). Sub raportul mecanismului molecular de acţiune, benzodiazepinele seamănă cu barbituricele : ele scad intensitatea procesului de fosforilare oxidativă, care, la rîndul său, produce tumefierea mitocondriilor şi reducerea concentraţiei de ATP din creier. Ele mai acţionează însă şi prin alte mecanisme, şi anume (Ban şi Amin, 1979) : cresc concentraţia acetilcolinei libere din creier ; scad viteza de metabolizare a norepinefrinei şi serotoninei şi cresc concentraţia acidului gama-aminobutiric (GABA). Toxicitatea benzodiazepinelor este mică, dar ceva mai mare decît a meprobamatului (Goodman şi Gilman, 1970). Dozele terapeutice pot produce la 8% din bolnavii supuşi tratamentului cu clordiazepoxid reacţii adverse ca (Miller şi Greenblatt, 1976) : ameţeală, dezorientare, vertij, ataxie, nistagmus, disartrie, stare de oboseală şi senzaţie de slăbiciune, stări de excitaţie ale SNC (insomnie, agitaţie, halucinaţii etc.), depresiune, deprimare respiratorie, reacţii de hipersensibilizare (erupţii eritematoase, febră), hipotensiune arterială, comă şi altele. Aceste reacţii adverse, mai frecvente la vîrstnici, sînt dependente de doză. Diazepamul produce reacţii adverse la 10% din bolnavi, reacţii care constau, în ordinea frecvenţei, din (Miller şi Greenblatt, 1976) : somnolenţă, dezorientare şi confuzie, ataxie, vertij, disartrie, depresiune, reacţii de sensibilizare (erupţii eritematoase, prurit, febră), hipotensiune arterială, tulburări gastrointestinale, cefalee, deprimare respiratorie, comă, excitaţie a sistemului nervos central (agitaţie, coşmaruri) şi altele. Ca şi în cazul clordiazepoxidului, somnolenţa este strîns legată de doză. La bătrîni, administrarea intravenoasă sau intramuscu-

Scanned with OKEN Scanner

lară a diazepamului poate produce apnee, hipotensiune arterială şi comă (Doughty, 1970).

*Simptome şi semne.* Ingestia în doze mari, în scop de suicid, de benzodiazepine este urmată de apariţia unor simptome şi semne asemănătoare fenomenelor secundare, dar cu intensitate mult mai mare (Engelmann şi Köhler, 1971 ; Ban şi Amin, 1979). În doze masive, benzodiazepinele produc comă de profunzime medie, însoţită de discretă deprimare a respiraţiei şi de hipotensiune arterială, dar nu în măsura în care se produc în coma barbiturică. La tineri, ingestia de doze masive poate provoca o simptomatologie puţin alarmantă, care să se rezume la uscăciunea gurii, stare ebrioasă, cu somnolenţă şi hipotensiune (Pebay-Peyroula, 1969).

**Tratamentul.** Terapia intoxicaţiilor acute cu benzodiazepine nu este specifică. Ea constă în spălătură gastrică (p. 101), diureză osmotică neutră (p. 106), iar în formele severe, în măsuri terapeutice care vizează coma (p. 175), deprimarea respiratorie (p. 142) şi complicaţiile. Este de reţinut faptul că fixarea tisulară rapidă a benzodiazepinelor face ca diureza forţată cu volume mari să aibă eficacitate limitată. Hipoventilaţia alveolară, care se instalează în intoxicaţiile cu doze masive de benzodiazepine, ridică uneori probleme dificile de diagnostic pozitiv (cianoza este discretă şi tulburările respiratorii lipsesc), ceea ce face ca intubaţia traheală şi ventilaţia mecanică să nu fie aplicate întotdeauna la timpul potrivit. Cazurile care evoluează cu complicaţii survenite la debut şi în timpul evoluţiei sînt de regulă intoxicaţii bi- sau polimedicamentoase. Asociaţia fenotiazine-benzodiazepine evoluează cu comă şi prăbuşirea tensiunii arteriale. În asemenea cazuri, se instituie măsurile terapeutice de reanimare. Recent, unii autori (Larson şi colab., 1977) au reuşit să îndepărteze delirul şi starea comatoasă, induse de doze uneori mici de diazepam, administrînd fizostigmină intravenos, în doză de 2 mg. Autorii recomandă acest tratament, în care fizostigmina are rol de antidot fiziologic, în special în cazurile în care dozele terapeutice produc, ca reacţii adverse, delir sau comă. Noi nu am aplicat acest tratament.

## Sedativele

Sedativele sînt medicamente care diminuează excitabilitatea sistemului nervos central, în special în cazul cînd aceasta este crescută în mod patologic (Cuparencu, 1976). Este de remarcat că în doze mici, atît hipnoticele, cît şi tranchilizantele minore au efect sedativ, fără să se însoţească de somnolenţă. În doze mici, sedativele determină numai o scădere a excitabilităţii sistemului nervos, iar în doze terapeutice mai mari au şi efect hipnotic. De aceea, ele au fost utilizate nu numai în tratamentul nevrozelor, ci şi în insomnii, unde, alături de acţiunea de sedare, favorizează şi producerea somnului. În grupa sedativelor intră bromurile, sulfatul de magneziu şi unele extracte vegetale, ca valeriana, passiflorina etc. Datorită efectelor terapeutice minore şi a toxicităţii lor mari, bromurile nu se mai folosesc azi în clinică ; intoxicaţia acută cu acestea practic nu se mai întîlneşte şi pentru că ingerate în doze mari, ele irită mucoasa gastrică, provocînd vărsături. De asemenea, extractele

Scanned with OKEN Scanner

vegtale, folosite din ce în ce mai rar în practica clinică, nu au importanță toxicologică deosebită.

## Bibliografie


ABBOUD, R. T. și colab. — *Dis. Chest*, 1974, 65, 204.

ARIEFF, A. I., FRIEDMAN, E. A. — *Amer. J. med. Sci.*, 1973, 266, 405.

AVIADO, D. M. — Pharmacologic Principles of Medical Practice, Wililams and Wilkins Company, Baltimore, 1972.

BAN, T. A., AMIN, M. — În : Handbook of Clinical Neurology, vol. 37 (sub red. Vinken, P. J. și Bruyn, G. W.), Noord-Hollandsche Nitgevers-Mij., Amsterdam, 1979.

BERMAN, L. B. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1956, 161, 820.

BISMUTH, C. și colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1972, 1, 397.

BISMUTH, C., CHOLLET, A. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 37, 3 058.

BRODY, T. M., BAIN, J. A. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1954, 110, 148.

CARIDIS, D. T. și colab. — *Lancet*, 1967, 1, 51.

CHARBONNEAU, P. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1978, 28, 4 533.

CHAUMIEN, J.-P. — *Gaz. méd. Fr.*, 1975, 82, 55.

CUPARENCU, B. și colab. — Farmacologie pentru medici, vol. 1, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

DHAINAUT, J. F. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1978, 28, 4 505.

DIPALMA, J. R. — Basic Pharmacology in Medicine, McGraw-Hill Book Company, New York, 1976.

DIXON, R. și colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 20, 450.

DOUGHTY, A. — *Brit. med. J.*, 1970, 2, 239.

ENGELMANN, L., KÖHLER, H. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1971, 26, 435.

FELBY, S. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1970, 28, 334.

FERGUSON, M. J. și colab. — *Arch. intern. Med.*, 1960, 106, 237.

FRÉJAVILLE, J.-P. și colab. — Toxicologie clinique et analytique, ed. a II-a, Flammarion et Cie, Paris, 1975.

GAYRAL, L., FOURNIE, H. — *Thérapie*, 1970, 25, 753.

GEMBICKIJ, E. V., ERŠOV, A. F. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1977, 55, 9, 118.

GIFFORD, R. R. M. și colab. — *Amer. J. med. Sci.*, 1969, 258, 351.

GILLIS, R. A. și colab. — *Circulation*, 1974, 49, 272.

GOLDBAUM, L. R., SMITH, P. K. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1954, 111, 197.

GOODMAN, L. S., GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a IV-a, The MacMillan Co., Londra, 1970.

GOULON, M. — *Münch. med. Wschr.*, 1972, 13, 573.

GOULON, M. — *Minerva med.*, 1972, 63, 687.

GREENBLATT, D. J., SHADER, R. I. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 1 011.

GREENBLATT, D. J. și colab. — *Ann. intern. Med.*, 1975, 83, 237.

HAYES, S. L. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 296, 186.

HENNEMANN, H. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1976, 101, 155.

JACOBSON, E. S. — *Ann. intern. Med.*, 1972, 77, 73.

JAY, S. J. și colab. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1975, 112, 591.

JOHNS, M. W. — *Brit. med. J.*, 1977, 1, 1 128.

JOUGLARD, J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, 21, 2 237.

KURTZ, D. și colab. — *Rev. neurol.*, 1967, 117, 531.

LARENG, L. și colab. — *Cah. Anesth.*, 1969, 17, 349.

LARENG, L. și colab. — *Presse méd.*, 1970, 29, 1 313.

LARENG, L., JORDA, M.-F. — *Gaz. méd. Fr.*, 1970, 77, 7 063.

LARSON, G. F. și colab. — *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1977, 56, 348.

LASH, R. F. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 201, 269.

LEBEDEVA, R. N. și colab. — *Ter. Arkh.*, 1973, 45, 6, 101.

LECLERCQ, A., PROTEAU, J. — *Concours méd.*, 1970, 92, 4 289.

LINTON, A. L., LEDINGHAM, I. McA. — *Lancet*, 1966, 1, 24.

LOCKET, S. — *Practitioner*, 1973, 210, 836.

LONG-CHAL, J. și colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 1 408.

MADDOCK, R. K., BLOOMER, H. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 201, 999.

MAGNUSSEN, M. P. — *Acta pharmac. (Kbh.)*, 1968, 26, 130.

MAHER, J. F. și colab. — *Amer. J. Med.*, 1962, 33, 70.

MARINO, R.-J. și colab. — *Anesthesiology*, 1975, 43, 570.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA CU ANTICONVULSIVANTE, ANTIPARKINSONIENE ŞI MIORELAXANTE

## Anticonvulsivantele

Medicamentele anticonvulsivante sînt droguri care au capacitatea de a reduce sau suspenda convulsiile provocate de diferite cauze. Deoarece sînt folosite pe scară largă în epilepsie, se mai numesc şi antiepileptice (Lemaître, 1977). Formula structurală generală a anticonvulsivantelor antiepileptice este redată, după Goodman şi Gilman (1970), în figura 14—1, iar clasificarea lor

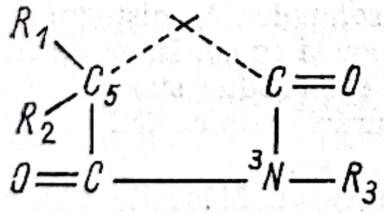

*Fig. 14—1* — Formula structurală generală a anticonvulsivantelor antiepileptice.

după criteriul structurii, în tabelul 14—1. Antiepilepticele inhibă sau diminuează descărcările neuronale exagerate din focarul epileptic şi împiedică transmiterea acestor descărcări patologice de-a lungul lanţurilor neuronale. Aceste droguri micşorează, de asemenea, capacitatea neuronilor normali de a răspunde la stimulul patologic, reduc transmiterea lui sinaptică şi scad conductanţa nervoasă, ceea ce explică scăderea propagării impulsului din focarul patologic la organele efectoare (Kutt şi Louis, 1972). În tabelul 14—2 sînt redate denumirile comune şi cele comerciale ale principalelor anticonvulsivante folosite în practica clinică. La acestea se mai adaugă trei derivaţi benzodiazepinici, şi anume clordiazepoxidul, diazepamul şi clonazepamul. În ultimii ani, folosirea diazepamului ca anticonvulsivant a căpătat o largă întrebuinţare în practica clinică.

**Barbituricele.** Toate barbituricele au acţiune anticonvulsivantă antiepileptică, dar numai cele care figurează în tabelele 14—1 şi 14—2 se folosesc în tratamentul epilepsiei, datorită faptului că doza terapeutică anticonvulsivantă este mai mică decît doza folosită curent în scop sedativ sau hipnotic.

*Metabolism, toxicitate.* Fenobarbitalul este prototipul de barbituric antiepileptic. La om, doza necesară pentru acţiunea antiepileptică are efect sedativ minim. Biotransforma-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 14—1*

**Clasificarea anticonvulsivantelor-antiepileptice după structura lor chimică (după Goodman şi Gilman, 1970)**

| Substituenţii | | | | Nuclee şi droguri |
|---|---|---|---|---|
| $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | X | |
| | | | —CO—NH— | Barbiturice |
| $C_6H_5$ | $C_2H_5$ | H | „ | Fenobarbital |
| $C_6H_5$ | $C_2H_5$ | $CH_3$ | „ | Mefobarbital |
| $C_2H_5$ | $C_2H_5$ | $CH_3$ | „ | Metabarbital |
| | | | „ | Deoxibarbituricele |
| $C_6H_5$ | $C_2H_5$ | H | „ | Primidona |
| | | | —NH— | Hidantoine |
| $C_6H_5$ | $C_6H_5$ | H | „ | Difenilhidantoina |
| $C_6H_5$ | H | $C_2H_5$ | „ | Etotoina |
| $C_6H_5$ | $C_2H_5$ | $CH_3$ | „ | Mefenitoina |
| | | | $-NH_2$ | Acetilureicele |
| $C_6H_5$ | H, H | H | „ | Fenacemida |
| $C_6H_5$ | $C_2H_5$, H | H | „ | Feneturida |
| | | | —O— | Oxazolidinedionele |
| $CH_3$ | $CH_3$ | $CH_3$ | „ | Trimetadiona |
| $C_2H_5$ | $CH_3$ | $CH_3$ | „ | Parametadiona |
| | | | $-CH_2-$ | Succinimidele |
| $C_6H_5$ | H | $CH_3$ | „ | Fensuximida |
| $C_6H_5$ | $CH_3$ | $CH_3$ | „ | Metsuximida |
| $C_2H_5$ | $CH_3$ | H | „ | Etosuximida |

rea barbituricelor a fost prezentată în capitolul 13. Toxicitatea fenobarbitalului la bolnavii epileptici este determinată, printre altele, de folosirea lui timp îndelungat. Ea se exprimă prin erupţii cutanate şi dermatită exfoliativă. Fenobarbitalul produce un oarecare grad de toleranţă şi dependenţă. Întreruperea tratamentului poate declanşa crize convulsive şi, mai rar, *status epilepticus*. Mefobarbitalul se absoarbe pe cale digestivă în proporţii mai mici decît fenobarbitalul. El este biotransformat la nivelul ficatului : 75% din doza orală de mefobarbital este transformată în fenobarbital în numai 24 de ore. Liposolubilitatea mefobarbitalului este mai mare decît hidrosolubilitatea lui, o caracteristică a multora dintre antiepileptice. Metabarbitalul este transformat, la nivelul ficatului, în barbital. Toxicitatea metabarbitalului este similară cu cea a barbitalului şi fenobarbitalului.

*Simptome şi semne*. Ingerate în doze moderate, barbituricele folosite ca antiepileptice pot determina letargie, somnolenţă, nistagmus, ataxie, stupor şi comă. Ingerate în doze masive, ele produc stare comatoasă, cu tulburări respiratorii şi circulatorii.

*Tratamentul*. Măsurile terapeutice sînt prezentate în cap. 13.

**Primidona** este un antiepileptic cu structură asemănătoare celei a fenobarbitalului. Primidona este oxidată în ficat şi transformată în fenobarbital şi un alt metabolit cu proprietăţi anticonvulsivante. Fenitoina, administrată concomitent cu primidona, influenţează biotransformarea acesteia, determinînd concentraţii mai mari de fenobarbital, derivat

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 14—2*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalelor anticonvulsivante antiepileptice**

| | |
|---|---|
| **A — BARBITURICE** | |
| *Fenobarbital* | |
| Luminal | Fenobarbital |
| *Mefobarbital* | |
| Mebaral | Prominal |
| *Metarbital* | |
| Gemoil | — |
| **B — DEOXIBARBITURICE** | |
| *Primidona* | |
| Masoslin | Primidon |
| Mysoline | Sertan |
| *Difenilhidantoina* | |
| Dilantin | Fenytoin |
| *Etotoina* | |
| Fenhidan | Peganone |
| *Mefenitoina* | |
| Mesantoin | Sedantoinal |
| **C — ACETILUREIDE** | |
| *Fenacemida* | |
| Fenacemid | Phenurone |
| Neophedan | — |
| **D — IMINOSTILBENI** | |
| *Carbamazepina* | |
| Finlepsin | Tégretol |
| Stazepin | — |
| **E — OXAZOLIDINE** | |
| *Trimetadiona* | |
| Ptimal | Tridione |
| Trepal | Trioxidione |
| *Parametadiona* | |
| Paradione | — |
| **F — SUCCINIMIDELE** | |
| *Etosuximida* | |
| Suxilep | Zarontin |
| *Fensuximida* | |
| Milontin | Petimid |
| *Metsuximida* | |
| Celontin | — |
| **G — ACETAŢI** | |
| *Acidul valproic* | |
| Depakene | — |

din primidonă (Reynolds şi colab., 1975), fapt de care trebuie să se ţină seama în intoxicaţiile acute cu ambele droguri. Toxicitatea primidonei se manifestă, la doze terapeutice, prin : somnolenţă, ataxie, ameţeli, greţuri şi uneori cefalee. Au mai fost semnalate şi alte manifestări toxice, ca erupţie morbiliformă, edem alergic, reacţii psihotice, anorexie, impotenţă sexuală, leucopenie şi anemie megaloblastică. Tratamentul intoxicaţiei acute este simptomatic.

**Fenitoina.** Difenilhidantoina sau fenitoina este unul dintre drogurile de elecţie ale tratamentului epilepsiei, datorită, printre altele, şi faptului că în doze terapeutice nu provoacă somn. Fenitoina are şi proprietăţi antiaritmice, fapt pentru care este folosită pe scară destul de largă în practica medicală (Leonard, 1958 ; Mercer şi Osborne, 1967 ; Lucchesi, 1977). Intoxicaţia cu fenitoină este relativ frecventă (Tyrer şi colab., 1970).

*Metabolism, toxicitate.* Difenilhidantoina se absoarbe repede din tractul gastrointestinal. În plasma sanguină, ea are o perioadă lungă de înjumătăţire, de aproximativ 22

de ore. Concentraţiile constante ale drogului în plasmă se obţin după 7—8 zile şi pot fi menţinute apoi cu o doză de numai 200 mg/zi, administrată oral. Concentraţia plasmatică este aproximativ aceeaşi, indiferent dacă doza pe 24 de ore este unică sau fracţionată. După absorbţie, concentraţiile cele mai mari de fenitoină se găsesc în ficat şi sistemul nervos central (mai ales, în substanţa cenuşie, pe componenta nelipidică). Durata de acţiune terapeutică după o singură doză este lungă, datorită legăturilor strînse pe cale le realizează drogul cu structurile sistemului nervos central. Difenilhidantoina este metabolizată la nivelul microzomilor hepatici prin hidroxilare. Biotransformarea drogului este accelerată, iar efectul farmacologic diminuat de către fenobarbital, prin fenomenul de inducţie enzimatică, respectiv creşterea activităţii enzimelor microzomale hepatice. Biotransformarea fenitoinei este încetinită de către anticoagulantele orale şi izoniazidă şi ca atare, efectele farmacologice ale acesteia sînt mai intense. Au fost comunicate cazuri de intoxicaţie cu difenilhidantoină la epilepticii tuberculoşi, trataţi concomitent cu fenitoină şi izoniazidă (Kutt şi colab., 1970 ; Manigand şi colab., 1971 ; Beauvais şi colab., 1973). Cea mai mare parte din cantitatea de difenilhidantoină ingerată se elimină prin urină sub formă de metaboliţi şi numai 5% netransformată. Spre deosebire de barbiturice, difenilhidantoina nu ridică pragul convulsivant, decît la doze foarte mari. Ea deprimă cortexul motor, fără să deprime în acelaşi timp, în mod semnificativ, alte arii din creier. Difenilhidantoina împiedică difuziunea impulsului patologic din focar, prin stabilizarea membranei neuronale. Ea scade eliberarea de acetilcolină, scade concentraţia intracelulară a ionilor de sodiu şi o creşte pe cea a glutaminei şi a acidului gama-aminobutiric din creier. Toxicitatea difenilhidantoinei se exprimă prin numeroase reacţii adverse (Hooshmand, 1974 ; DiPalma, 1976 ; Keith, 1978). Efectele secundare apar la doza de 0,5 g/zi. Cei mai mulţi bolnavi se plîng de ataxie, tulburări de coordonare, tremor, nistagmus şi diplopie. O parte din bolnavi prezintă fenomene de iritabilitate, iar alţii de somnolenţă. Reducerea dozei sub 0,5 g/zi este urmată de dispariţia acestor simptome. Alcalinitatea drogului provoacă greţuri şi vărsături. Doze mai mari de 0,5 g/zi pot determina fenomene toxice cerebrale, ca ataxie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, nistagmus, vertij, diplopie, hiperreactivitate, halucinaţii, confuzie, tulburări de vorbire. Administrată timp îndelungat, poate determina hiperplazia ganglionilor, osteomalacie (Hahn, 1976) şi hirsutism. Rareori, fenitoina provoacă tulburări motorii, caracterizate prin mişcări coreiforme care cedează la întreruperea tratamentului (Rosenblum şi colab., 1974 ; Shuttleworch şi colab., 1974). Difenilhidantoina mai poate provoca numeroase alte fenomene toxice, printre care anemie megaloblastică, care cedează la tratamentul cu acid folic, pancitopenie, limfadenopatii (pseudolimfom, sindrom lupoid etc.). Deşi are proprietăţi antiaritmice, difenilhidantoina poate produce tulburări de ritm şi de conducere şi chiar moarte subită (Zoneraich, 1976). Dar cazurile fatale care survin, fie în cadrul reacţiilor adverse, la dozele terapeutice, fie ca urmare a supradozajului, sînt destul

Scanned with OKEN Scanner

de rare (Laubscher, 1966 ; Russel şi Bousvaros, 1968).

*Simptome şi semne.* Supradozajul de difenilhidantoină determină apariţia de simptome şi semne îndeosebi nervoase : ameţeală, tremor, tulburări vizuale, diplopie şi midriază. La acestea se pot adăuga vărsături, tulburări de deglutiţie, deprimare respiratorie, oboseală, insomnie, iritabilitate, ataxie, confuzie şi halucinaţii. Au fost comunicate cazuri de ingestie a unor doze mari de fenitoină, între 8—20 g, care au evoluat cu simptome şi semne de deprimare a sistemului nervos central, respectiv comă profundă, dar care au supravieţuit. Administrarea intravenoasă de doze terapeutice (150—250 mg), în scopul îndepărtării tulburărilor de ritm la bolnavii cardiaci, poate produce moarte subită, a cărei cauză rămîne incomplet lămurită (Zoneraich şi colab., 1976). Difenilhidantoina provoacă deprimarea contractilităţii miocardului şi scăderea rezistenţei vasculare periferice (Mixter şi colab., 1966). Injectată intravenos, în ritm mai mare de 50 mg/min., difenilhidantoina poate provoca oprire respiratorie, aritmii şi hipotensiune arterială. Deşi atît la cardiaci, cît şi la indivizii cu cord indemn, difenilhidantoina administrată intravenos, în doze terapeutice, produce creşterea vitezei de conducere atrioventriculară prin nodul AV (Helfant şi colab., 1967 ; Damato şi colab., 1970), la animalele de experienţă, dozele mari de fenitoină produc bloc atrioventricular de diferite grade şi oprirea inimii. Şi la om, o doză intravenoasă de difenilhidantoină poate produce oprire ventriculară (Gouldschlager şi Karliner, 1967), bloc atrioventricular, bradicardie sinusală (Conn, 1965).

*Tratamentul.* În intoxicaţiile uşoare, se practică spălătura gastrică (p. 101) şi se recurge la diureză osmotică neutră (p. 106). În formele severe măsurile terapeutice se adresează insuficienţei respiratorii acute (p. 142), insuficienţei circulatorii acute (p. 155) şi stării comatoase (p. 175). Au fost încercate şi metodele de dializă, îndeosebi hemodializa, cu rezultate bune.

**Mefenitoina** are structură asemănătoare cu cea a fenitoinei, dar este mai activă şi, în acelaşi timp, mai puţin toxică. Spre deosebire de fenitoină, are şi acţiune sedativă. Mefenitoina se absoarbe bine pe cale digestivă şi este metabolizată, în principal, la nivelul ficatului. Unul din metaboliţii ei este inactiv şi este eliminat prin urină conjugat cu acidul glucuronic. Toxicitatea mefenitoinei este asemănătoare cu cea a fenitoinei, cu deosebirea că mefenitoina deprimă mai puţin sistemul nervos şi mai mult măduva hematogenă. Tratamentul cronic nu produce hiperplazie gingivală, dar la unii bolnavi apare pigmentarea pielii feţei (DiPalma, 1976). Intoxicaţiile acute cu mefenitoină sînt rare. Tratamentul lor este simptomatic, nespecific.

**Etotoina** este derivatul cel mai recent al hidantoinei, folosit în tratamentul epilepsiei psihomotorii. Etotoina este mai puţin activă decît difenlihidantoina şi nu are efectele toxice secundare ale acesteia. Rareori drogul produce erupţie eritematoasă, tulburări gastrointestinale şi somnolenţă. Intoxicaţiile acute sînt rare întîlnite, iar tratamentul este simptomatic.

**Fenacemida.** Din punct de vedere al structurii chimice, poate fi considerată ca o hidantoină cu catenă

Scanned with OKEN Scanner

deschisă. Ca şi celelalte droguri antiepileptice, se absoarbe bine pe cale digestivă. Metabolismul fenacemidei este puţin cunoscut : este biotransformată probabil la nivelul ficatului, deoarece acţiunea fenacemidei se prelungeşte la bolnavii cu leziuni hepatice. Are o toxicitate destul de mare, provocînd anorexie, stare de slăbiciune, ataxie, cefalee, leziuni hepatice şi ale măduvei osoase, leziuni renale şi tulburări psihotice. În intoxicaţia cu fenacemidă, semnele de toxicitate hepatică sînt asemănătoare cu cele din hepatita epidemică. Intoxicaţiile acute sînt relativ rare, iar tratamentul lor este simptomatic şi de susţinere a funcţiilor vitale.

**Carbamazepina** este un derivat de iminostilben, a cărui formulă este redată în figura 14—2. În terapeutică se foloseşte atît ca antiepileptic, cît şi ca analgetic în nevralgia trigeminală şi glosofaringiană (Crill, 1973).

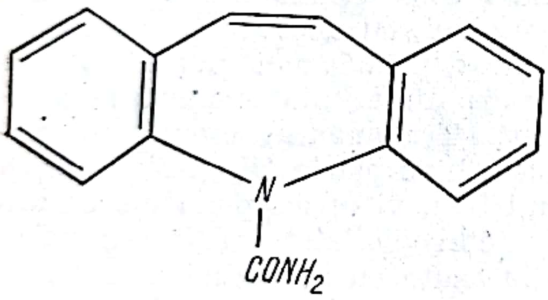


*Fig. 14—2* — Carbamazepina.

*Metabolism, toxicitate.* Carbamazepina se absoarbe bine pe cale digestivă, atingînd concentraţia maximă în sînge după 3—6 ore de la ingestie (Cereghino, 1973). Medicamentul se metabolizează în ficat, iar timpul de înjumătăţire în ser este de 14—29 de ore. Kinetica eliminării drogului depinde de doză. Este important de reţinut faptul că drogul scade cu 40% timpul de înjumătăţire a difenilhidantoinei (Hansen şi colab., 1971). Carbamazepina suprimă reflexele flexoare polisinaptice şi, în aceeaşi doză, are efecte farmacologice nesemnificative asupra reflexelor monosinaptice, efecte asemănătoare cu cele ale difenilhidantoinei. Mecanismul prin care carbamazepina îndepărtează durerea din nevralgia trigeminală şi cea glosofaringiană nu este cunoscut. Toxititatea carbamazepinei se manifestă printr-o gamă largă de reacţii adverse. Aproximativ 3% din bolnavii supuşi unui tratament cronic cu carbamazepină prezintă erupţii cutanate (Harman, 1967), care în unele cazuri se însoţesc de adenopatie generalizată, febră şi alterarea testelor funcţionale hepatice (Ramsay, 1967). Erupţia cutanată precedă, de regulă, deprimarea măduvei osoase hematogene, ceea ce se exprimă prin anemie aplastică (Dyer, 1966), agranulocitoză, trombocitopenie şi leucopenie. Carbamazepina mai poate produce şi alte tulburări clinice, printre care : retenţie urinară acută, impotenţă sexuală, ameţeli, somnolenţă, tulburări de vedere, tulburări în coordonarea mişcărilor, insuficienţă cardiacă congestivă, tromboflebită şi altele (DiPalma, 1976).

*Simptome şi semne.* În intoxicaţia acută cu carbamazepină, primele simptome şi semne apar după 1—3 ore de la ingestia toxicului şi constau în greaţă şi vărsături. Tabloul clinic al intoxicaţiei acute este dominat de tulburări neuromusculare. Tulburările cardiovasculare care se adaugă, devin severe şi ameninţătoare pentru viaţa bolnavului, cînd doza ingerată se apropie sau depă-

Scanned with OKEN Scanner

şeşte 60 g de carbamazepină. Tulburările neuromusculare constau din : pierderea stării de conştienţă pînă la coma profundă, convulsii (în special la copii mici), tremurături şi spasme musculare, mişcări atetoide, opistotonus, ataxie, ameţeli, midriază, nistagmus, adiadocokinezie, balism, tulburări psihomotorii, dismetrie, hiperreflexie, urmată de hiporeflexie. Tulburările cardiovasculare constau din : tahicardie, hipotensiune arterială, tulburări de conducere atrioventriculară şi, în formele severe, stare de şoc. Ingerată în doze masive, carbamazepina produce deprimarea respiraţiei, exprimată prin tulburări ale ritmului respirator. Tot în formele severe, bolnavii prezintă oligurie, anurie şi retenţie de urină. Evoluţia poate fi fatală.

*Tratamentul.* Ca şi intoxicaţiile cu celelalte anticonvulsivante, măsurile terapeutice din intoxicaţia acută cu carbamazepină sînt nespecifice şi constau din : provocarea de vărsături (p. 99), spălătură gastrică (p. 101), diureză forţată (p. 106), tratamentul şocului (p. 155), tratamentul insuficienţei respiratorii acute (p. 142), convulsiilor (p. 180) şi comei (p. 175). În formele foarte grave, care evoluează cu insuficienţă renală, se aplică hemodializa (p. 111). Este important să reţinem că folosirea diazepamului şi a fenobarbitalului pentru combaterea convulsiilor poate agrava deprimarea respiraţiei, pentru accentua hipotensiunea arterială şi poate contribui la agravarea comei. De aceea, bolnavul trebuie supravegheat strict în ceea ce priveşte funcţia respiratorie, cardiovasculară (monitorizarea ecg şi măsurarea tensiunii arteriale), temperatura corpului, reflexele pupilare, funcţia renală şi vezicală. Tahicardia sinusală care nu cedează după îndepărtarea şocului poate fi redusă prin administrarea de piridostigmină, în doze de 2—5 mg, intramuscular.

**Trimetadiona** este un derivat de oxazolidină, a cărui formulă este redată în figura 14—3. Trimetadiona

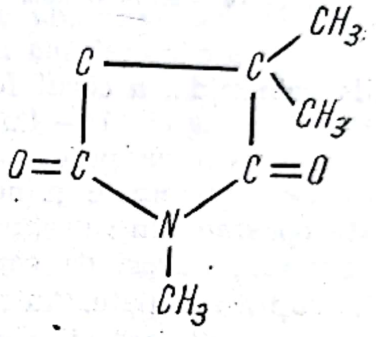


*Fig. 14—3.* — Trimetadiona.

se absoarbe repede din tubul digestiv şi se distribuie în toate ţesuturile, aproximativ în aceleaşi proporţii. Biotransformarea drogului se face, în principal, la nivelul ficatului, metaboliţii lui excretîndu-se lent prin urină. Tratamentul cronic cu trimetadionă poate dezvolta fenomene toxice (Goodman şi Gilman, 1970) : somnolenţă, tulburări de vedere, erupţii cutanate, discrazii sanguine, sindrom nefrotic, hepatită şi precipitarea crizelor de *grand mal*. Ingestia de doze mari de trimetadionă produce : ataxie, somnolenţă, comă şi insuficienţă respiratorie (DiPalma, 1976). Tratamentul intoxicaţiei acute constă în spălătură gastrică (p. 101), diureză forţată (p. 106) şi aplicarea măsurilor terapeutice cu caracter simptomatic.

**Etosuximida.** Din punct de vedere al structurii chimice, este un derivat

Scanned with OKEN Scanner

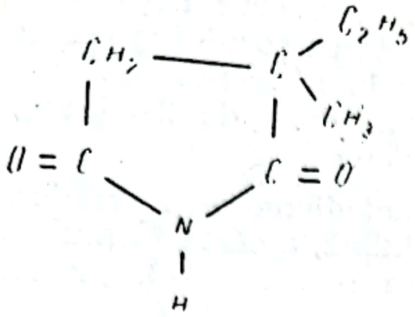

*Fig. 14—4* — Etosuximida.

de fenilsuccinimidă, a cărui formulă este redată în figura 14—4. Dozele mari de etosuximidă produc sedare și somnolență. Semnele minore de toxicitate constau din : greţuri, vărsături, ameţeli, dureri de cap, coşmaruri, erupţii cutanate. Au fost comunicate cazuri de aplazie medulară cu evoluţie fatală, ca şi de hepatite şi nefropatii toxice (DiPalma, 1976). Intoxicaţiile acute cu etosuximidă sînt rare, iar tratamentul este simptomatic, de susţinere.

## Antiparkinsonienele

Medicamentele antiparkinsoniene sînt droguri care au proprietatea de a reduce simptomatologia bolii Parkinson şi a parkinsonismului simptomatic şi, îndeosebi, rigiditatea şi akinezia. În boala Parkinson există un dezechilibru între activitatea dopaminergică, cu efect inhibitor, şi cea colinergică, cu efect excitator. Medicamentele antiparkinsoniene

*Tabelul 14—3*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalelor medicamente antiparkinsoniene**

| | |
|---|---|
| A — DERIVAŢI DE ACLOOLI TERŢIARI | |
| *Prociclidina* | |
| Kemadrin | — |
| *Trihexifenidil* | |
| Artane | Parkopan |
| Benzhexol | Romparkin |
| *Biperidina* | |
| Akineton | — |
| *Ciclimina* | |
| Pagitane | — |
| B — DERIVAŢI DE DIFENILMETAN | |
| *Benzatropina* | |
| Cogentin | — |
| *Etilbenzatropina* | |
| Ponalid | — |
| *Orfenadrina* | |
| Disipal | Mefenamin |
| C — DERIVAŢI DE FENOTIAZINĂ | |
| *Etapropazina* | |
| Parsidol | Profenamina |
| *Dietazina* | |
| Deparkin | Diparcol |
| D — DERIVAŢI DE DIMETILAMINOETANOL | |
| *Caramifen* | |
| Parpanit | — |
| E — ANTIPARKINSONIENE CU ALTE STRUCTURI CHIMICE | |
| *Levodopa* | |
| Dopaflex | Eldopal |
| Dopar | L-Dopa |
| Dopasan | Levodopa |
| *Amantadina* | |
| Mantadan | Viregyt |
| Symetrel | — |

produc fie potenţarea activităţii dopaminergice, fie reducerea activităţii colinergice centrale (Stroescu, 1977). Redăm în tabelul 14—3 principalele medicamente antiparkinsoniene. Dintre acestea, cele folosite în ţara noastră sînt trihexifenidilul, Levodopa şi amantadina, care dau rezultatele terapeutice cele mai satisfăcătoare.

**Trihexifenidilul** este un derivat de alcool terţiar, a cărui structură chimică este redată în figura 14—5.

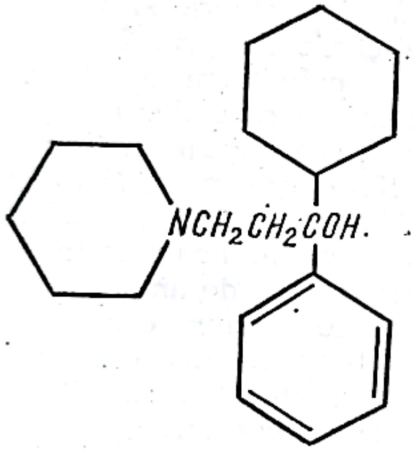


*Fig. 14—5* — Trihexifenidilul.

Drogul se absoarbe bine pe cale digestivă. Biotransformarea lui este rapidă, dar nu se cunosc exact căile de metabolizare şi produşii de degradare. Efectele farmacologice periferice ale acestui drog sînt asemănătoare cu cele ale atropinei, dar de intensitate mai redusă. Toxicitatea medicamentului este relativ mică. Administrarea de doze mari de trihexifenidil provoacă simptome şi semne asemănătoare celor din intoxicaţia cu atropină : confuzie, delir, agitaţie şi halucinaţii. Aceste simptome şi semne rezultă din blocarea acetilcolinei la nivelul unor sinapse centrale. Tratamentul intoxicaţiei acute este asemănător cu cel al intoxicaţiei cu atropină : spălătură gastrică (p. 101), diureză osmotică (p. 106), combaterea agitaţiei psihomotorii (p. 184) şi a altor simptome şi semne.

**Levodopa** este un precursor metabolic al dopaminei, a cărui formulă este redată în figura 14—6. Levodopa se absoarbe repede din intestin. Din cantitatea absorbită, numai

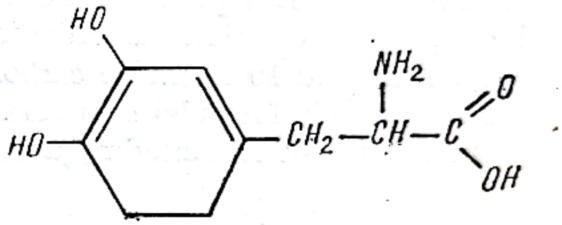


*Fig 14. —6* — Levodopa

1—2% trece din sînge în creier, unde este transformată în dopamină. Restul drogului este metabolizat înafara creierului, prin formarea întîi a dopaminei, care ulterior este biotransformată în mici cantităţi de adrenalină, noradrenalină şi alţi metaboliţi (Stroescu, 1977). Levodopa corectează deficitul de dopamină din creierul parkinsonienilor, deoarece dopamina periferică nu trece bariera hematoencefalică. Se presupune că efectul terapeutic al levodopei se datoreşte refacerii concentraţiilor normale de dopamină, la nivelul striatului. Neuronii dopaminergici afectaţi, care în mod normal trebuie să sintetizeze dopamina din tirozină, o pot sintetiza cu mai multă uşurinţă pornind de la precursorul ei, levodopa (DiPalma, 1976). Toxicitatea acestui drog se exprimă prin

Scanned with OKEN Scanner

numeroase reacţii adverse (Cotzias şi colab., 1967) : anorexie, greaţă, vărsături, tahicardie, palpitaţii, episoade de hipotensiune ortostatică, insomnie şi agitaţie. Administrată în doze mari sau ingerată în scop de suicid, levodopa provoacă tulburări psihice grave, ca delir acut, confuzie, halucinaţii, fenomene depresive sau maniacale şi alte tulburări neurologice şi psihice. Intoxicaţiile acute sînt rare, iar tratamentul lor este simptomatic şi de susţinere.

**Amantadina.** Din punct de vedere al structurii chimice, amantadina este o amină cu 10 atomi de carbon, care corespunde formulei structurale din figura 14—7. Amantadina a fost

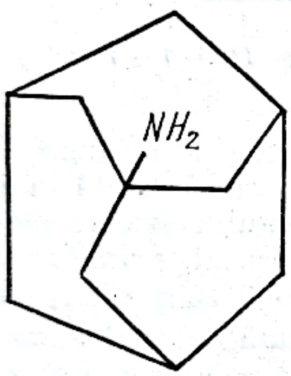


*Fig. 14—7 — Amantadina.*

folosită întîi ca agent antiviral, cu eficacitate deosebită asupra virusurilor gripale. Ca antiparkinsonian, a fost folosită pentru prima oară de Schwab şi colab., 1969. Drogul se absoarbe bine pe cale gastrointestinală. În parkinsonism acţionează probabil prin eliberarea dopaminei endogene sau prin blocarea reîncorporării dopaminei în depozitele centrale (Safta, 1976). Dintre fenomenele toxice semnalate în cursul tratamentului cu amantadină sînt de reţinut : hiperexcitabilitatea, tremorul, ataxia, tulburările de vorbire, insomnia şi, în doze mari, convulsiile (DiPalma, 1976). Amantadina mai produce şi alte reacţii adverse, legate probabil tot de mecanismul central nervos : uscăciunea gurii, tulburări gastrointestinale (greaţă, constipaţie), poliurie, nicturie, hipotensiune ortostatică şi edeme periferice. Studii relativ recente, efectuate de Cloarec şi colab. (1976), au arătat că amantadina provoacă tulburări la nivelul microcirculaţiei, care constau în vasoconstricţie arteriolară şi venulară şi care se exprimă clinic fie prin *livedo reticularis*, fie prin edem maleolar. Dealtfel, numărul cazurilor de *livedo reticularis*, comunicate în literatura de specialitate, este mare (Shealy şi colab., 1970 ; Vollum şi colab., 1971). În intoxicaţiile acute prin ingestia de doze masive de amantadină (4 g), simptomele şi semnele predominante sînt tulburările neuromusculare şi psihoza acută toxică. Tulburările nervoase şi musculare constau din midriază, confuzie, dezorientare, halucinaţii vizuale, delir, hiperreflectivitate, agitaţie motorie, convulsii şi semne extrapiramidale. Bolnavii mai prezintă tulburări respiratorii (hiperventilaţie), cardiovasculare (tahicardie sinusală), gastrointestinale (greaţă, vărsături, uscăciunea gurii) şi retenţie de urină. Tratamentul constă în provocarea de vărsături (p. 99), spălătură gastrică (p. 101), diureză forţată (p. 106), controlul convulsiilor (p. 180) şi cateterism vezical cu sondă permanentă, în caz de retenţie urinară. În formele severe, care evoluează cu deprimare respiratorie şi şoc, se instituie măsurile terapeutice adecvate de reechilibrare respiratorie (p. 142) şi circulatorie (p. 149). Bolnavii trebuie

Scanned with OKEN Scanner

urmăriţi în special din punctul de vedere al evoluţiei stării psihice, al echilibrului acidobazic şi hidroelectrolitic şi al funcţiei vezicale şi urinare.

## Miorelaxantele centrale

Miorelaxantele centrale sînt medicamente care acţionează asupra sistemului nervos central, producînd diminuarea tonusului musculaturii striate, contractate spasmodic (Safta, 1976). Medicamentele din acest grup acţionează asupra neuronilor de asociaţie din măduva spinării, trunchiul cerebral şi unele formaţiuni subcorticale, inhibînd reflexele polisinpatice care intervin în producerea şi menţinerea spasmelor musculare. Miorelaxantele centrale sînt folosite în terapeutică pentru combaterea spasmelor musculare de cauză locală, provocate de iritaţii, inflamaţii sau traumatisme, ca şi pentru combaterea spasmelor de origine reflexă segmentară, declanşate de unele stări patologice (Stroescu, 1977). În tabelul 14—4 sînt cuprinse denumirile comune şi comerciale ale principalelor miorelaxante centrale.

*Tabelul 14—4*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalelor miorelaxante centrale**

| | |
|---|---|
| *Mefenezina* | |
| Myanesin | Robaxin |
| Relaxil | Tolserol |
| *Carisoprodol* | |
| Relax | Soma |
| *Clorzoxazona* | |
| Clorzoxazon | Paraflex |
| Neoflex | — |
| *Tolperison* | |
| Mideton | Mydocalm |
| *Baclofen* | |
| Liorésal | — |
| *Stiramat* | |
| Sinaxar | — |
| *Clormezanona* | |
| Trancopal | — |
| *Fenoglicodol* | |
| Ultran | — |
| *Mefenoxalona* | |
| Dorsoflex | Metoxadona |
| *Feniramidol* | |
| Analexil | — |

**Mefenzina.** Toxicitatea mefenezinei administrată în doze terapeutice se exprimă prin greţuri, vărsături, ameţeli, slăbiciune musculară şi tulburări în coordonarea mişcărilor. Administrarea intravenoasă a drogului produce uneori tulburări acustice şi vizuale, ca şi hemoliză şi hematurie. Mefenezina mai poate da reacţii alergice însoţite de febră, dispnee şi raluri bronşice (Schwartz şi colab., 1964). În unele cazuri, tratamentul oral de lungă durată este urmat de depigmentarea sau schimbarea culorii părului (Spilane, 1963). Nu au fost semnalate cazuri de intoxicaţii acute severe. Tratamentul reacţiilor adverse constă în întreruperea administrării drogului sau reducerea dozei.

**Clorzoxazona.** Dozele terapeutice de clorzoxazonă pot fi urmate de fenomene toxice ca greaţă, vărsături, diaree sau constipaţie, hemoragii digestive, stări de somnolenţă sau de excitaţie a sistemului nervos. În doze mai mari, poate produce scăderea vitezei reacţiilor reflexe şi tulburări în coordonarea mişcărilor.

Scanned with OKEN Scanner

Mai rar, clorzoxazona poate produce reacții alergice cu caracter anafilactic și hepatită acută toxică. Tratamentul intoxicației acute constă în spălătură gastrică (p. 101), la care se adaugă terapia simptomatică și de susținere, de la caz la caz.

**Tolperisonul.** Medicamentul produce rareori reacții adverse, ca ameteli, senzație de slăbiciune și uscăciunea gurii. Intoxicațiile acute sînt rare, iar tratamentul lor este simptomatic.

**Baclofenul.** Drogul poate produce somnolență, grețuri, vărsături și diaree, vertij, depresiune psihică sau euforie, confuzie mintală și hipotensiune arterială. Intoxicațiile acute sînt rare, iar tratamentul acestora este simptomatic.

## Bibliografie


CEREGHINO, J. J. — *Neurology (Mineap.)*, 1973, 23, 357.

CLOAREC, M. și colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1976, 52, 889.

CONN, R. D. — *New Engl. J. Med.*, 1965, 272, 277.

COTZIAS, G. C. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 1967, 276, 374.

CRILL, W. E. — *Ann. intern. Med.*, 1973, 79, 844.

DAMATO, A. N. și colab. — *Amer. Heart. J.*, 1970, 79, 51.

DiPALMA, J. R. — Basic Pharmacology in Medicine, McGraw-Hill Book Company, New York, 1976.

DYER, N. H. — *Brit. med. J.*, 1966, 1, 108.

GOODMAN, L. S., GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a IV-a, Londra, 1970.

GOULDSCHLAGER, A. W., KARLINER, J. S. — *Amer. Heart J.*, 1967, 74, 410.

HAHN, T. J. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 550.

HAHN, T. J. — *Drugs*, 1976, 12, 201.

HANSEN, J. M. și colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, 12, 539.

HARMAN, R. R. M. — *Brit. J. Derm.*, 1967, 79, 500.

HELFANT, R. H. și colab. — *Circulation*, 1967, 39, 119.

HOOSHMAND, H. — *Pediatrics*, 1974, 53, 551.

KEITH, D. A. — *J. oral. Surg.*, 1978, 36, 206.

KUTT, H. și colab. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1970, 101, 377.

KUTT, H., LOUIS, S. — *Drugs*, 1972, 227, 4.

LAUBSCHER, F. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 198, 1 120.

LEONARD, W. A. Jr. — *Arch. intern. Med.*, 1958, 101, 714.

LEMAIRE, J.-F. — *Gaz. méd. Fr.*, 1977, 84, 923.

LUCCHESI, B. R. — În : Cardiovascular Pharmacology (sub red. Antonaccio, M. J.), Raven Press, Hewlet, N. Y., 1977.

MANIGAND, G. și colab. — *Presse méd.*, 1971, 79, 815.

MERCER, E. N., OSBORNE, A. J. — *Ann. intern. Med.*, 1967, 67, 1 084.

MIXTER, G. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1966, 17, 332.

RAMSAY, I. D. — *Brit. med. J.*, 1967, 4, 155.

REYNOLDS, E. H. și colab. — *Brit. med. J.*, 1975, 2, 594.

ROSENBLUM, E. și colab. — *Pediatrics*, 1974, 54, 364.

RUSSELL, M. A., BOUSVAROS, G. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 206, 2 118.

SAFTA, L. — În : Farmacologie pentru medici (sub red. Cuparencu, B.), vol. I, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.

SCHWAB, R. S. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 208, 1 169.

SCHWARTZ, D. T. și colab. — *Amer. J. Med.*, 1964, 190, 778.

SHEALY, C. N. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 212, 1 522.

SHUTTLEWORTH, E. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1974, 230, 1 170.

SPILANE, J. D. — *Brit. med. J.*, 1963, 1, 997.

STROESCU, V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Edit. medicală, București, 1977.

TYRER, J. H. și colab. — *Brit. med. J.*, 1970, 4, 271.

VOLLUM, D. I. și colab. — *Brit. med. J.*, 1971, 2, 627.

ZONERAICH, S. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1976, 91, 375.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA CU ANALGEZICE-ANTIPIRETICE, ANTIINFLAMATORII NESTEROIDICE, ANTIREUMATICE ŞI ANTIGUTOASE

Medicamentele din acest grup, deşi diferite ca structură chimică (tabelul 15—1), se caracterizează

*Tabelul 15—1*

**Denumirile comune şi comerciale ale principalelor analgezice-antipiretice, antiinflamatorii, antireumatice şi antigutoase**

| | |
|---|---|
| **A — DERIVAŢII ACIDULUI SALICILIC** | |
| *Salicilat de sodiu* | |
| — | — |
| *Acid acetilsalicic* | |
| Aspirina | — |
| *Salicilat de metil* | |
| Saliform | — |
| *Salicilamida* | |
| Salicilamid | Salizol |
| **B — DERIVAŢII PIRAZOLONULUI** | |
| *Fenazona* | |
| Antipirina | Phenazon |
| *Aminofenazona* | |
| Amydopyrina | Pyramidon |
| Novamidon | — |
| *Noraminofenazona* | |
| Algocalmin | Novalgin |

*Tabelul 15—1* (continuare)

| | |
|---|---|
| **C — DERIVAŢI DE PIRAZOLIDINĂ** | |
| *Fenilbutazona* | |
| Alkabutazone | Butazonol |
| Artrizin | Elmedal |
| Azolid | Ethibute |
| Benzone | Fenibutol |
| Butadion | Flexazone |
| Butagote | Kadol |
| Butalan | Phenybutazon |
| Butalidon | Praecirheumin |
| Butaphen | Reumazin |
| Butapirazol | Tetnor |
| Butazolidine | Ticinil |
| *Oxifenbutazona* | |
| Butapirone | Tandacote |
| Deflogin | Tandearie |
| Flanaril | Tandéril |
| Folghène | Visubutina |
| Oxalid | — |
| *Ketofenilbutazona* | |
| Chebutan | Ketazon |
| Chetosol | Kétazone |
| Ejor | Reumo Lampil |
| *Colfezona* | |
| Perclusone | Perclustop |
| *Sulfipirazona* | |
| Anturan | — |
| **D — DERIVAŢI DE ANILINĂ** | |
| *Acetanilida* | |
| Antifebrina | — |

Scanned with OKEN Scanner

(Continuare tabel 15—1)

| | |
|---|---|
| *Acetofenetidina* | |
| Fenacetina | — |
| *Acetaminofen* (Paracetamol) | |
| Acetophen | Panadol |

E — DEIRVAŢI DE CHINOLINĂ

| | |
|---|---|
| *Cincofen* | |
| Atofan | — |
| *Clorochina* | |
| Aralen | Nivaquine |
| Delagyl | — |
| *Hidroxiclorochina* | |
| Plaquenil | — |

F — DERIVAŢII ACIDULUI ANTRANILIC

| | |
|---|---|
| *Acid mefenamic* | |
| Coslan | Ponstyl |
| Lysalgo | Pronstan |
| Pakemed | — |
| *Acid flufenamic* | |
| Alfenamin | Surika |
| Arlef | — |
| *Acid niflumic* | |
| Actol | Niflamol |
| Artricid | Nifluril |
| Inflaril | Noflame |

G — DERIVAŢI DE INDOL

| | |
|---|---|
| *Indometacina* | |
| Antacin | Indolen |
| Amuno | Indomec |
| Artrivia | Inteban |
| Confortid | Metacen |
| Indocid | Metindol |
| Indocin | Mezolin |

H — COMPUŞI CU STRUCTURI DIVERSE

| | |
|---|---|
| *Ibuprofen* | |
| Emodine | Brufen |
| *Diclofenac* | |
| Voltarène | — |

(Continuare tabel 15—1)

| | |
|---|---|
| *Acid metiazinic* | |
| Soripal | — |
| *Glucofuranozida* | |
| Glyvenol | — |
| *Colchicina* | |
| Colchicine | Colchineos |
| Colchimax | — |
| *Alopurinol* | |
| Antifug | Zyloric |
| Foligan | — |
| *Probenecid* | |
| Benemid | — |

prin efecte farmacologice relativ asemănătoare. Efectele analgezic şi antipiretic sînt comune celor mai multe medicamente din această categorie (tabelul 15—2). Efectul anal-

*Tabelul 15—2*

**Efectele farmacologice ale citorva medicamente analgezice, antipiretice, antiinflamatoare şi antigutoase** (după Crossland, 1970)

| Medicamentul | Analgezic | Antipiretic | Antiinflamator | Antigutos |
|---|---|---|---|---|
| Salicilat | + | + | + | + |
| Acid mefenamic | + | + | + | — |
| Acid flufenamic | + | + | + | — |
| Paracetamol | + | + | — | — |
| Fenazona etc. | + | + | + | — |
| Fenilbutazona | + | + | + | + |
| Sulfinpirazona | — | — | + | + |
| Probenecid | — | — | — | + |

gezic, mult mai slab decît al analgezicelor narcotice, este prezent numai în cazul durerilor somatice şi nu i se cunoaşte se cunoaşte exact meca-

Scanned with OKEN Scanner

nismul de acţiune. Efectul antipiretic se exercită prin accentuarea termolizei, prin mecanism central. Medicamentele cu acţiune predominant antiinflamatorie acţionează în special în faza exsudativă a inflamaţiei şi mai puţin în cea proliferativă, prin mecanisme încă incomplet elucidate. Antiinflamatoriile nesteroidice ar acţiona asupra principalelor verigi ale inflamaţiei exsudative, şi anume (Lwoff şi Simon, 1975) : asupra proceselor de denaturare a proteinelor ; asupra biosintezei histaminei, serotoninei şi prostaglandinelor ; asupra activităţii bradichininei, pe care o inhibă, şi asupra activităţii fibrinolitice.

**Salicilaţii.** În grupul salicilaţilor se includ acidul salicilic şi derivaţii acestuia : salicilatul de sodiu (fig. 15—1), salicilatul de metil (fig. 15—2), acidul acetilsalicilic (fig. 15—3) şi salicilamida (fig. 15—4).

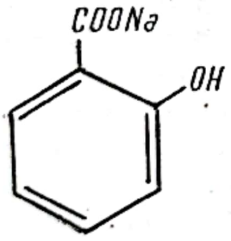


*Fig. 15—1* — Salicilatul de sodiu.

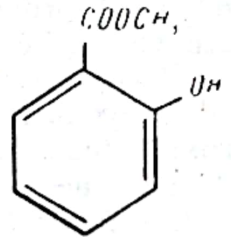


*Fig. 15—2* — Salicilatul de metil.

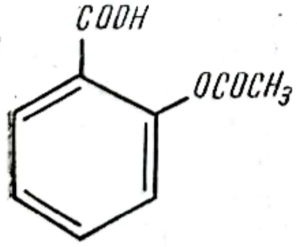


*Fig. 15—3* — Acidul acetilsalicilic.

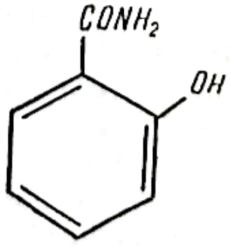


*Fig. 15—4* — Salicilamida.

După cum se ştie, salicilaţii au o largă întrebuinţare în practica terapeutică.

*Metabolism, toxicitate.* Salicilaţii se absorb foarte rapid pe toate căile. Absorbţia lor depinde, într-o oarecare măsură, de pH. Absorbţia acidului salicilic, sărurilor şi esterilor acestuia se face rapid şi pe cale cutanată. Astfel, salicilatul de metil, aplicat extern, se absoarbe atît de rapid, încît primele urme de medicament apar în urină la 15 min. de la efectuarea fricţiunii. Aşa se explică intoxicaţiile la copii, la care se aplică oncţiuni externe pe zone mari ale pielii, ca şi la adulţii cu psoriazis (Weiss şi Lever, 1964). Viteza de absorbţie pe cale digestivă a salicilaţilor este mult influenţată de gradul de golire a stomacului. Cînd drogul se află în soluţie, absorbţia depinde în primul rînd de pH-ul acesteia, deoarece numai forma neionizată a medicamentului se absoarbe pe cale digestivă. Absorbţia are loc atît la nivelul stomacului, dar mai ales la nivelul primei porţiuni a intestinului subţire. După numai 30 min. de la ingestie, salicilaţii apar în sînge în concentraţii apreciabile iar concentraţia maximă, după ingestia unei singure doze, este atinsă la 2 ore de la ingestie (Brown şi colab., 1967 ; Goodman şi Gilman, 1970). Aspirina se absoarbe ceva mai lent comparativ cu salicilatul de sodiu. În stomac, la pH acid, salicilaţii sînt sub formă neionizată, liposolubilă, putînd traversa membranele celulare. În intestin, unde pH-ul este alcalin, salicilaţii se găsesc sub formă ionizată, mai puţin absorbabilă. Aşa se explică acţiunea erozivă mai rar întîlnită a salicilaţilor asupra mucoasei intestinale. Dacă se alcalinizează mediul gastric şi, ca o consecinţă, salicilaţii se ioni-

Scanned with OKEN Scanner

zează, trecerea lor prin membrana celulară diminuează, ceea ce explică de ce așa-numita „aspirină tamponată" este mai bine tolerată. În ansamblu, cantitatea totală de salicilați absorbită nu este deloc diminuată, deoarece salicilații sînt solubilizați și impregnează mai mult mucoasa digestivă. Aceste observații au generat opinii diferite cu privire la lichidul de spălătură gastrică, unii autori indicînd soluția bicarbonatată, iar alții contraindicînd-o cu desăvîrșire (Done, 1965). În sînge, ionul salicilat circulă sub două forme (Motin, 1969) : liber și fixat de proteine, mai ales de albumine, în proporție de 50%. Proporția mare a salicilaților din plasmă explică eficacitatea hemodializei în intoxicațiile acute severe. După absorbție, salicilații sînt rapid distribuiți în toate țesuturile și lichidele corpului. Concentrații crescute au fost găsite în rinichi, ficat, miocard și plămîni și, mai puțin, în sistemul nervos. La copil, concentrațiile din sistemul nervos sînt proporțional mai mari decît cele găsite la adult. Salicilații traversează bariera placentară. S-a observat că mortalitatea perinatală este mai mare cînd mamele uzează, în cursul sarcinii, de diferiți derivați ai acidului salicilic (Collins și Turner, 1975). Salicilații sînt biotransformați la nivelul diferitelor țesuturi, dar mai ales în ficat. Principalii metaboliți rezultați din catabolismul salicilaților sînt : acidul salicil-uric, glucuronizii și unii produși de oxidare, ca acidul gentizinic. Salicilații sînt eliminați, în principal, pe cale renală și, în mică măsură, prin salivă, bilă și fecale. Eliminarea renală începe la numai 15 min. după ingestie. Salicilatul se elimină ca acid salicilic în proporție de 10%, acid salicil-uric, 69%, glucuronizi, 20% și acid gentizinic, 1%. Eliminarea renală este relativ lentă : 50% în primele 24 de ore și urme fine în următoarele două zile și chiar mai mult. Eliminarea se face prin filtrare glomerulară, reabsorbție tubulară a ionului salicilat și prin secreție tubulară a salicilo-conjugaților. Cînd pH-ul urinar este acid, excreția salicilaților nu este inhibată, iar cînd pH-ul este alcalin, eliminarea urinară a salicilaților este mult crescută, datorită scăderii reabsorbției tubulare. Astfel, determinarea *clearance*-ului salicilaților la diferite valori ale pH-ului urinar a arătat eficacitatea indubitabilă a alcalinizării urinii (Schwartz și colab., 1959) : 2 ml/min./$m^2$ la pH 6 ; 10 ml/min./$m^2$ la pH 7 ; 25 ml/min./$m^2$ la pH 7,5. La adult, *clearance*-ul este de 4 ori mai mare la pH 8 decît la pH 7. În plus, alcalinizarea urinii crește eliminarea salicilaților liberi, adică tocmai a acelei fracțiuni difuzibile și toxice. Astfel, în timp ce la pH 6 numai 20% din salicilați se excretă sub formă liberă, la pH 8 proporția crește la 80%. Așa se explică eficacitatea diurezei osmotice alcalinizante în tratamentul intoxicației acute cu salicilați. Toxicitatea salicilaților rezultă din efectele acestora asupra mucoasei gastroduodenale, sistemului nervos central și centrului respirator, metabolismelor și mecanismelor de coagulare (Jouglard și Poyen, 1970 ; Pierce, 1974 ; Koller și Cohen, 1976 ; Manigand, 1978 ; Mantz și colab., 1978). Există variații individuale considerabile în ceea ce privește toxicitatea salicilaților. Astfel, la unele persoane, fenomenele toxice pot să apară la o doză de numai 3 g/zi, în timp ce la altele, doze de 10 g/zi pot fi foarte bine suportate. Un număr restrîns de persoane prezintă in-

Scanned with OKEN Scanner

toleranţă la acidul acetilsalicilic (Schlumberger şi colab., 1974). Concentraţii ale salicilatului de 1—15 mg/100 ml ser nu sînt urmate de nici un fel de simptom sau semn, în timp ce concentraţii de 35 mg/100 ml ser şi mai mari sînt întotdeauna urmate de efecte toxice. În cazurile de intoxicaţie gravă cu aspirină, cu evoluţie fatală, în care concentraţia maximă a salicilaţilor a atins 115 mg/100 ml ser, nu s-a constatat o corelaţie strînsă între salicilemie şi aspectul clinic al efectelor toxice (Ferguson şi Boutros, 1970). Ingestia de aspirină în doze terapeutice, de 1—3 g/zi, produce hemoragii oculte la 70% din subiecţii normali (Weiss, 1974). În ce proporţii aceste hemoragii se datoresc în exclusivitate aspirinei, nu se poate spune, dar examenul gastroscopic la subiecţii care au ingerat aspirină în scop terapeutic a pus în evidenţă prezenţa de eroziuni hemoragice în imediata apropiere a tabletelor încă neabsorbite, existente în stomac. Se poate afirma cu certitudine, că aspirina are un rol bine stabilit în precipitarea hemoragiilor gastrice la unii bolnavi cu ulcer peptic, gastrită alcoolică şi la cei cu varice esofagiene. Administrarea parenterală de salicilaţi are acelaşi efect. Leziunile de gastrită hemoragică multierozivă sînt constant prezente în intoxicaţia cu aspirină (Hayat, 1973). Patogenia acestor leziuni este controversată. Se presupune că este vorba de alterarea mucoasei gastrice şi duodenale, prin particulele de aspirină sau de către cristalele de acid salicilic insuficient solubilizate. Dar aceleaşi leziuni gastrice pot surveni şi după administrarea intravenoasă de salilat. Şi într-un caz şi în altul, salicilaţii alterează funcţiile celulelor gastrice : scad sinteza de mucus gastric protector şi cresc permeabilitatea mucoasei pentru ionii de hidrogen, absorbţia crescută de acid salicilic stînd la baza unei retrodifuziuni de $H^+$, cu scăderea potenţialului transmembranar (Cochran şi colab., 1975). Acţiunea salicilaţilor este potenţată de prezenţa sărurilor biliare şi a alcoolului etilic. Salicilaţii au efecte toxice asupra sistemului nervos central, îndeosebi asupra centrilor respiratori. Efectele toxice nervoase sînt atît directe, determinate de concentraţia toxicului în ţesutul cerebral (Hill, 1973), cît şi indirecte, prin epuizarea rezervelor glucidice din creier, cu toate că glicemia este normală (Thurston şi colab., 1970). Sînt afectaţi în special nucleii perechii VIII de nervi cranieni, zona chemoreceptorilor din aria postremă (implicată în geneza greţurilor şi vărsăturilor) şi mai ales centrii respiratori bulbari. Salicilaţii stimulează şi apoi deprimă aceşti centri, antrenînd întîi hiperventilaţia şi apoi hipoventilaţia alveolară. Ionul salicilat determină polipnee şi hiperventilaţie prin acţiune directă numai dacă salicilemia atinge 35 mg/100 ml ser ; cînd aceasta depăşeşte 50 mg/100 ml ser, polipneea se însoţeşte şi de dispnee severă. Ulterior, apare efectul depresor, cu hipoventilaţie şi acidoză respiratorie prin retenţie de $CO_2$. Dozele mari de salicilaţi pot provoca edem pulmonar de origine centrală. Toxicitatea salicilaţilor asupra metabolismelor se exercită în primul rînd asupra metabolismului energetic. Salicilaţii împiedică reacţiile de formare a legăturilor macroergice fosfatice (biosinteza de ATP) şi multe alte reacţii care depind de acestea (sinteza glutaminei, glicogenului, încorporarea acizilor aminaţi în proteine etc.). Scăzînd nivelul energetic celular, sa-

Scanned with OKEN Scanner

licilații determină indirect creșterea compensatorie a glicolizei aerobe (crește consumul de $O_2$ și producția de $CO_2$), a cărei energie oxidativă este transformată în energie calorică, ce se pierde prin piele. Așa se explică hipertermia din intoxicația salicilică, ce contrastează cu efectul antipiretic al salicilaților administrați în doze terapeutice. În doze masive, salicilații inhibă activitatea diverselor enzime, negativează balanța azotată și activează lipoliza. Ei perturbează metabolismul glucidic, prin scăderea rezervelor de glicogen de la nivelul ficatului și mușchilor. Uneori, salicilații produc indirect hiperglicemie și glicozurie, prin descărcarea de catecolamine. De regulă, ei produc însă hipoglicemie, prin creșterea folosirii glucozei de către țesuturile periferice și prin inhibarea neoglucogenezei hepatice. Experimental s-a constatat, că animalele intoxicate cu salicilați mor în comă hipoglicemică, dacă aportul de glucoză este întrerupt. Salicilații produc acidoză metabolică pe două căi : creșterea masivă a producerii de acizi organici (prin inhibarea dehidrogenazelor) și participarea directă a ionului salicilat, dar într-o proporție foarte redusă. Un alt efect toxic al salicilaților asupra metabolismelor constă în inhibiția sintezei prostaglandinelor $PGE_1$ și $PGE_2$ (Vane, 1971). Salicilații perturbează mecanismele de coagulare pe multiple căi : inhibiția agregării plachetare, creșterea activității fibrinolitice, creșterea timpului de sîngerare. În doze forte, administrate timp îndelungat, salicilații produc hipoprotrombinemie, de obicei latentă și redresabilă prin administrarea de vitamină $K_1$. Dintre efectele toxice foarte rare produse de salicilați amintim : proteinuria tranzitorie și hematuria microscopică, precum și infiltrația grasă a ficatului, care a fost pusă în evidență în cazurile fatale. Studii relativ recente (McKlen și colab., 1974) au arătat că aspirina, administrată în doze terapeutice și timp îndelungat bolnavilor cu artrită reumatoidă, nu poate fi incriminată în producerea nefropatiei analgezice, determinată îndeosebi de fenacetină.

*Simptome și semne.* La adult, ingestia de 15—20 g de acid acetilsalicilic, și la copil, de 0,15 g/kg, este urmată de apariția simptomelor și semnelor de intoxicație acută salicilică. Doza letală variază cu preparatul de salicilat. Astfel, ingestia de 20—30 g de salicilat de sodiu sau de aspirină poate provoca uneori moartea la adult, dar au fost comunicate cazuri care au ingerat cca 60 g și au supraviețuit. Dozele mici provoacă moartea numai în cazul de intoleranță la salicilați (hipersensibilizare). Doza letală de salicilat de metil este mai mică decît cea de salicilat de sodiu (4 ml de salicilat de metil pot provoca moartea unui copil). Simptomele și semnele intoxicației salicilice sînt digestive, respiratorii, nervoase și vegetative (Jouglard, 1970 ; Advenier, 1970 ; Pierce, 1974 ; Koller și Cohen, 1976 ; Mantz și colab., 1978). Semnele digestive apar precoce, sînt provocate de acțiunea iritativă a salicilaților asupra mucoasei gastrice și constau din grețuri, vărsături — uneori striate cu sînge și însoțite de dureri epigastrice. Ele survin în 2/3 din cazuri. Cînd sînt abundente, vărsăturile pot contribui la deshidratarea bolnavului și la tulburări de echilibru hidroelectrolitic și acidobazic. Tulburările respiratorii sînt constante, apar precoce (în unele cazuri, înaintea celor digestive) și pot domina

Scanned with OKEN Scanner

tabloul clinic. Inițial, bolnavul prezintă polipnee, urmată de alcaloză gazoasă și de deshidratare. În formele severe, hiperventilația este înlocuită cu hipoventilație, datorită deprimării centrului respirator. Hipoventilația agravează intoxicația, deoarece ea nu mai poate compensa acidoza celulară. Deprimarea respiratorie este deci responsabilă de acidoza gazoasă, care se adaugă celei metabolice. Semnele nervoase sînt, ca și cele respiratorii, întotdeauna prezente. În formele ușoare, ele constau din cefalee, vertij, vîjîituri în urechi, surditate tranzitorie, tulburări vizuale (scăderea acuității vizuale, ambliopie, fotofobie) și tremurături. În formele severe, bolnavii prezintă somnolență, agitație, delir însoțit uneori de halucinații vizuale și auditive, comă .cu pupilele în midriază sau mioză și întretăiată uneori de convulsii. Dintre tulburările vegetative, cele mai des întîlnite sînt vasodilatația cutanată și hipertermia. Vasodilatația se însoțește de transpirații profuze, care contribuie la deshidratarea bolnavului, alături de hiperventilație. Hipertermia este frecventă și moderată. În formele grave, care evoluează cu pierdere de apă și electroliți și cu hipovolemie, bolnavul poate prezenta semne de insuficiență renală acută funcțională, care împiedică eliminarea toxicului. Mai rar, se instalează starea de șoc și edemul pulmonar acut toxic (Hrnicek și colab., 1974). Hemoragiile digestive sînt rare.

*Modificări de laborator.* În faza inițială a intoxicației salicilice, cînd bolnavul prezintă polipnee și hiperventilație alveolară, determinarea echilibrului acidobazic pune în evidență prezența unei alcaloze respiratorii. Alcaloza respiratorie, la care se adaugă uneori alcaloza metabolică provocată de vărsături, se exprimă prin creșterea pH-ului peste 7,45 și scăderea $PaCO_2$. Excreția renală de bicarbonat este crescută, însoțindu-se totodată de pierdere urinară de sodiu și potasiu. Această compensare a alcalozei duce la scăderea rezervei alcaline. Pierderea de $CO_2$, de bicarbonat de sodiu și de potasiu scade puterea de tamponare a lichidelor intra- și extracelulare. În intoxicațiile masive, alcaloza este repede înlocuită cu acidoză, care se exprimă prin pH scăzut, bicarbonați plasmatici scăzuți și $PaCO_2$ aproape de normal. Acidoza este dublă, respiratorie și metabolică. Componenta respiratorie se datorește deprimării centrului respirator, hipoventilației alveolare și retenției de $CO_2$. Componenta metabolică rezultă din : hiperproducția și acumularea de acizi organici în sînge ; retenția de acizi tari de origine metabolică (fosforic și sulfuric), datorită insuficienței renale funcționale ; acumularea ionului salicilic. Este important de reținut, că participarea ionului salicilic în determinismul acidozei este mică în raport cu acumularea de acizi organici în exces (piruvic, lactic, acetoacetic etc.), care rezultă din tulburarea metabolismului hidraților de carbon, respectiv inhibarea dehidrogenazelor, indusă de intoxicația salicilică. Dacă intoxicația evoluează și cu edem pulmonar, acidoza mixtă se agravează. Acidoza este deosebit de pronunțată la copii și relativ moderată la adulți și vîrstnici, care sînt mai rezistenți la efectele metabolice ale salicilaților. La copii sub 2 ani, acidoza poate fi severă, în timp ce la adulți, ea poate fi numai respiratorie (Koller și Cohen, 1976). Tot în intoxicațiile severe pot apărea tulburări hidroelectrolitice, care se exprimă prin modificări ale ionogra-

Scanned with OKEN Scanner

mei serice. Deseori pierderile de apă prin hiperventilație, hipersudorație și eliminare renală crescută (datorită eliminării crescute de bicarbonat și electroliți) depășesc pe cele de sodiu, bolnavul prezentînd semne de deshidratare extracelulară, cu hipernatremie și hiperosmolaritate plasmatică. Hipokaliemia este o tulburare electrolitică frecventă, determinată de mai mulți factori : creșterea ionului de potasiu în urină, odată cu cea a bicarbonaților, ca mecanism de compensare a alcalozei respiratorii ; creșterea eliminării urinare de potasiu, ca urmare a scăderii reabsorbției acestuia, în cazurile în care funcția renală este deprimată. Uneori, putem surprinde o hiperkaliemie paradoxală, datorată inhibării de către salicilați a transportului transmembranar de sodiu și potasiu, care determină acumularea de sodiu în celule și fuga potasiului în spațiul extracelular. Glicemia este de cele mai multe ori crescută, în timp ce hipoglicemia se întîlnește mai rar, deși experimental aceasta din urmă este mai frecventă. Analiza toxicologică prin dozarea acidului salicilic în sînge furnizează relații cu privire la gravitatea intoxicației, cu toate că, așa cum s-a mai arătat, nu există o proporționalitate absolută între salicilemie și simptomatologia clinică. După Motin (1969) însă, gravitatea intoxicației ar fi proporțională cu salicilemia : sub 50 mg/100 ml plasmă, simptomatologia lipsește ; la 50—80 mg/100 ml plasmă, intoxicația îmbracă o formă ușoară ; la 80—100 mg/100 ml plasmă, intoxicația are gravitate medie ; la 100—160 mg/100 ml plasmă, intoxicația este foarte gravă, cu evoluție uneori fatală ; peste 160 mg/100 ml plasmă, intoxicația este severă, cu evoluție de obicei fatală. După același autor, dozarea salicilemiei trebuie să se facă de cel puțin trei ori, la interval de cîte o oră din momentul internării bolnavului, deoarece metabolismul și eliminarea salicilaților se desfășoară rapid, iar indicațiile terapeutice pot varia după stadiul intoxicației.

*Diagnosticul intoxicației salicilice acute.* În formele ușoare ale intoxicației salicilice acute, diagnosticul pozitiv nu întîmpină dificultăți deosebite. Astfel, într-un studiu efectuat pe 73 de cazuri, Anderson și colab. (1976) constată că în 30% din cazuri, diagnosticul corect de intoxicație salicilică acută nu a putut fi stabilit decît după 72 de ore de la internarea bolnavilor în spital. În contrast cu bolnavii tineri suicidari, la cade diagnosticul nu ridică probleme, bolnavii vîrstnici care ingerează doze mari de salicilați, în scop terapeutic (supradozaj), creează aproape în mod invariabil dificultăți diagnostice. În plus, la această ultimă categorie de bolnavi, temporizarea stabilirii diagnosticului atrage după sine creșterea mortalității pînă la 25% din cazuri. Sînt mai mulți factori care crează dificultăți diagnostice la acești bolnavi : necunoașterea exactă, de către medic, a spectrului tulburărilor neurologice induse de intoxicația salicilică ; necunoașterea frecvenței cu care intoxicația salicilică evoluează cu dispnee și edem pulmonar ; erorile de interpretare a unor manifestări clinice severe și modificări de laborator, care sugerează diagnosticul de intoxicație salicilică (surditate instalată brusc și ineexplicabil, tahipnee, cetoză, de asemenea neexplicabilă, prelungirea timpului de protrombină și tulburări de echilibru acidobazic). După Anderson și colab. (1976), diagnosticul de intoxicație sa-

Scanned with OKEN Scanner

licilică trebuie luat în consideraţie la toţi bolnavii cu tulburări neurologice fără localizare sau la bolnavii cu dispnee sau tahipnee, mai ales cînd aceste tulburări clinice sînt însoţite de tulburări ale echilibrului acidobazic. Acelaşi lucru este valabil în acidozele mari, a căror etiologie este necunoscută (Greenbaum şi colab., 1974). Diagnosticul diferenţial impus de polimorfismul clinic şi biologic al intoxicaţiei salicilice trebuie făcut cu sindroamele de atelectazie congestivă a adultului, encefalite, cu unele sindroame psihiatrice şi în special cu coma diabetică acidocetozică şi alte stări de acidoză.

*Tratamentul.* Măsurile terapeutice care se aplică în intoxicaţia salicilică sînt : provocarea de vărsături (p. 99) şi spălătura gastrică (p. 101), diureza osmotică alcalinizantă (p. 106), combaterea acidozei, reechilibrarea hidroelectrolitică, suprimarea convulsiilor (p. 180) şi epurarea extrarenală (p. 111). Dacă folosirea soluţiei de bicarbonat pentru spălătura gastrică este contraindicată de către unii autori, utilizarea suspensiei de cărbune activat are indicaţie majoră, datorită proprietăţilor adsorbtive ale cărbunelui (Phansalkar şi Holt, 1968 ; Chin şi colab., 1969). Spălătura gastrică trebuie practicată chiar şi după 10 ore de la ingestia salicilaţilor (Matthew, 1970). După spălătură, se lasă în stomac 150—200 ml de manitol, soluţie 20%, care provoacă diaree osmotică, ce măreşte eliminarea digestivă a salicilaţilor (Jouglard şi Poyen, 1970). La Spitalul de urgenţă din Bucureşti se folosesc purgativele saline, respectiv sulfatul de sodiu sau de magneziu (p. 101). Pentru a împiedica absorbţia salicilaţilor care au reuşit să treacă de pilor, se administrează cărbune activat (p. 76) ; la copii doza este de 1,3 g/kg (Phansalkar şi Holt, 1968). Diureza osmotică alcalinizantă trebuie aplicată de la început, chiar în faza de alcaloză respiratorie, deoarece, aşa cum am arătat, creşterea pH-ului urinii determină creşterea considerabilă a *clearance*-ului salicilatului şi deci a excreţiei acestuia prin urină. Aşadar, deşi pare ilogică, administrarea de bicarbonat de sodiu intravenos, la un bolnav la care pH-ul este crescut, are avantajul că prin scăderea rapidă a salicilemiei, determină scăderea excitaţiei centrilor respiratori bulbari şi prin urmare, îndepărtarea alcalozei respiratorii. Teama de a complica o alcaloză respiratorie cu o alcaloză terapeutică are mai mult o bază teoretică decît practică. Totuşi, pH-ul sanguin nu trebuie să depăşească 7,55, pentru evitarea tetaniei prin alcaloză şi hipocalcemie. Ritmul perfuziei de lichide diferă de la un autor la altul : 2 litri/oră, timp de 3 ore (Cumming şi colab., 1964) ; 400 ml/m$^2$ de suprafaţă corporală, la fiecare 30 min. (Done, 1965) ; 1 litru/oră, timp de 6—8—10 ore, după caz (Jouglard şi Poyene, 1970) ; 30 ml/kg/oră, în primele ore (Mantz şi colab., 1978). Noi folosim schema diurezei osmotice alcalinizante (p. 106). Unii autori recurg la alcalinizarea cu lactat de sodiu în loc de bicarbonat de sodiu (glucoză, ser fiziologic şi lactat de sodiu), cu un ritm de perfuzie de 1 litru/oră în primele ore. Pentru evitarea hipokaliemiei este necesar adaosul de 30—40 mEq de potasiu la fiecare litru de lichid de perfuzie. Pentru prevenirea accidentelor convulsive provocate de alcaloză şi de scăderea calciului ionizat se adaugă gluconat de calciu, 10 ml din soluţia 10%, la fiecare litru de soluţie perfuzată. În



Scanned with OKEN Scanner

timpul diurezei osmotice alcalinizante, pH-ul trebuie menținut sub 7,55, deși în unul din cazurile observate, pH-ul a crescut pînă la 7,69 fără să deceleze vreun efect clinic. Diureza osmotică alcalinizantă este indicată în principal în formele cu gravitate medie ale intoxicației salicilice acute. În cazurile de acidoză severă, se mărește doza de bicarbonat din compoziția lichidelor folosite pentru diureza osmotică alcalinizantă. Tot în scopul combaterii acidozei, se mai poate folosi și soluția de THAM. În ceea ce privește administrarea de acetazolamidă, care crește eliminarea salicilaților prin urină (Feuerstein și colab., 1960), este de reținut că acest diuretic, cel puțin teoretic, este contraindicat, deoarece efectele lui sînt asemănătoare cu ale salicilaților, respectiv provoacă scăderea activității anhidrazei carbonice la nivelul sistemului nervos central, cu producerea de bioxid de carbon. Această similitudine de acțiune face ca acetazolamida să accentueze toxicitatea salicilaților, prin inducerea unei acidoze intracelulare grave. Acetazolamida mai are și alte dezavantaje : perturbează funcția renală de reglare a echilibrului acidobazic ; agravează acidoza metabolică existentă, prin creșterea excreției renale de bicarbonat ; crește eliminarea de potasiu și sodiu prin urină, determinînd tulburări electrolitice (Hill, 1971). Aceste dezavantaje pot fi îndepărtate dacă la acetazolamidă se asociază bicarbonat de sodiu (Savege și colab., 1969 ; Morgan și Polak, 1969). Cum în cursul administrării de acetazolamidă și bicarbonat se pierde mult potasiu, deci există pericolul hipokaliemiei, devine necesară corectarea acesteia începînd din primele ore de tratament. În clinica noastră nu se folosește acetazolamida ca mijloc terapeutic de creștere a eliminării salicilaților din sînge. În formele foarte grave ale intoxicației salicilice, cînd salicilemia depășește 90—100 mg/100 ml plasmă, cea mai eficace metodă de epurație extrarenală este hemodializa (Levy, 1967 ; Mantz și colab., 1978), deoarece dializanța salicilatului este de 80 ml/min. la un debit sanguin renal de 250 ml/min. Dializa peritoneală și exsanguinotransfuzia sînt indicate la copii și în cazurile cînd hemodializa are contraindicații. Metodele de epurare extrarenală sînt măsuri terapeutice foarte eficace, care, eliminînd rapid salicilatul, previn sau îndepărtează acidoza severă, tulburare esențială ce trebuie avută în vedere în tratamentul intoxicației salicilice acute (Hill, 1973). În cazurile care evoluează cu comă și încărcare traheobronșică, este necesară intubația traheală și, eventual, ventilația mecanică. Tulburările hidroelectrolitice se corectează după datele ionogramei, protidemiei și hematocritului. Pentru prevenirea hemoragiilor, se administrează fitomenadionă (vitamina $K_1$), 10 mg/zi, intramuscular. Hipoglicemia se corectează cu soluția glucozată din lichidele de perfuzie, iar hiperpirexia, prin împachetări umede. Deshidratarea poate fi ușor evitată, cu ajutorul lichidelor de perfuzie folosite pentru diureza osmotică alcalinizantă, rareori fiind necesară administrarea de dextrani. Observațiile clinice au arătat că în ciuda acestui tratament complex și laborios, în unele cazuri poate surveni moartea subită, fenomen constatat și la animalele de experiență (Reimold și colab., 1973).

**Fenazona și aminofenazona.** Fenazona sau antipirina (fig. 15—5) și

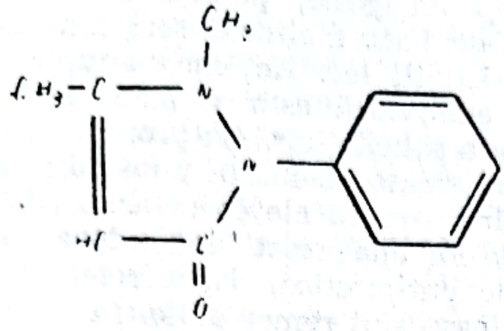

*Fig. 15—5 — Fenazona (antipirina).*

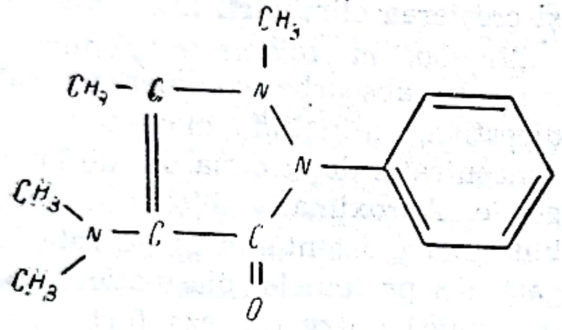

*Fig. 15—6 — Aminofenazona (aminopirina).*

aminofenazona sau aminopirina (fig. 15—6) sînt derivaţi de pirazolonă folosiţi ca analgezice, antipiretice şi antireumatice. Acţiunea aminofenazonei este mai puternică decît cea a fenazonei. Aminofenazona este mai activă decît salicilaţii, dar utilizarea ei este mai restrînsă din cauza pericolului agranulocitozei, provocată de hipersensibilizarea la drog.

*Metabolism, toxicitate.* Fenazona, absorbită repede şi complet din tractul intestinal, atinge concentraţii maxime în plasmă după 1—2 ore de la ingestie. Fiind hidrosolubilă, fenazona se distribuie în toate ţesuturile, în raport cu conţinutul lor în apă. Este biotransformată în ficat, iar produşii ei de metabolizare se elimină prin urină (numai 5% se elimină netransformată). Fenazona colorează urina în roşu, iar aminofenazona în galben închis roşiatic, dar numai cînd sînt ingerate în doze mari. Aminofenazona se absoarbe şi se distribuie la fel ca fenazona, dar biotransformarea ei este mai rapidă şi dă naştere altor metaboliţi decît cei ai fenazonei. Numai 3% din aminofenazona ingerată se excretă netransformată prin urină. Efectele toxice ale fenazonei se manifestă mai mult asupra hemoglobinei (cantităţile mari produc methemoglobină), iar cele ale aminofenazonei, mai mult asupra sistemului nervos central, la nivelul căruia produce fenomene de excitaţie. Ambele droguri pot produce erupţii cutanate. Aminofenazona poate provoca, în plus, agranulocitoză, prin mecanisme imunitare. În rare cazuri, aminofenazona poate produce în mod brusc leucopenie, însoţită de frison, febră mare, dureri de cap, mialgii şi artralgii, tulburări care dispar în cîteva ore după întreruperea tratamentului.

*Simptome şi semne.* Intoxicaţia acută cu doze masive de aminofenazonă se manifestă clinic, în esenţă, prin convulsii, care apar ca urmare a efectelor farmacologice stimulatoare ale drogului asupra centrilor corticali şi subcorticali. Tabloul clinic seamănă cu al unei crize comiţiale însoţită, în cazurile severe, de cianoză şi prăbuşirea tensiunii arteriale. Intoxicaţia acută produce numai rareori agranulocitoză, tulburare caracteristică tratamentelor prelungite cu aminofenazonă.

*Tratamentul* constă în spălătură gastrică (p. 101), urmată de administrarea unui purgativ salin sau de 30 ml ulei de ricin, diureză osmotică

neutră (p. 106), combaterea convulsiilor (p. 180), reechilibrare respiratorie (p. 142) şi circulatorie (p. 149). În cazurile foarte grave, s-a folosit exsanguinotransfuzia.

**Fenilbutazona şi oxifenbutazona.** Fenilbutazona (fig. 15—7) şi oxifenbutazona (fig. 15—8) sînt derivaţi de pirazolidină, folosiţi ca antiinflamatorii nesteroidice, îndeosebi în gută, artrita reumatoidă şi alte afecţiuni inflamatorii. Nu se întrebuinţează în scop analgezic, pentru combaterea cefaleei sau a altor dureri, din cauza toxicităţii lor. Acţiunea antipiretică şi analgezică este asemănătoare cu cea a salicilaţilor. Au proprietăţi antiinflamatoare foarte puternice, asemănătoare cu ale corticoizilor. Efectele lor analgezice sînt reduse, ca şi cele antipiretice, dar efectele antigutoase sînt remarcabile. În concentraţii mari, fenilbutazona manifestă acţiune uricozurică, prin blocarea reabsorbţiei tubulare a acidului uric şi creşterea eliminării lui.

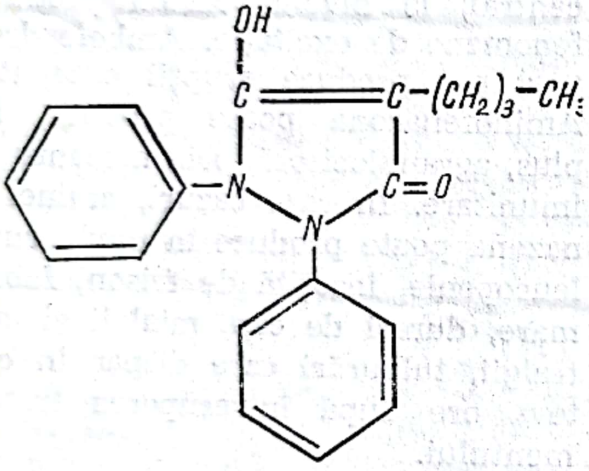

*Fig. 15—7* — Fenilbutazona

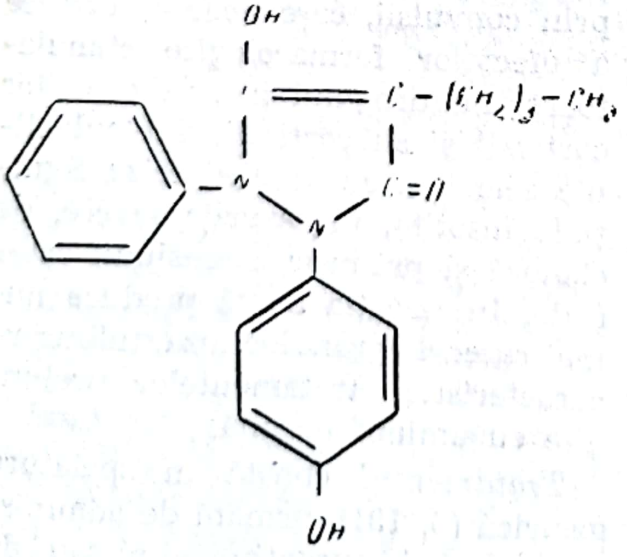

*Fig. 15—8* — Oxifenbutazona.

*Metabolism, toxicitate.* Fenilbutazona se absoarbe complet pe cale digestivă, atingînd maximum de concentraţie după două ore de la ingestie. Aproximativ 98% din fenilbutazona existentă în sînge este legată de proteinele plasmatice. Aşa se explică de ce diureza forţată, ca şi metodele de dializă, au eficacitate limitată în tratamentul intoxicaţiei cu fenilbutazonă. Un număr restrîns de droguri cu caracter acid, ca anticoagulantele orale, tolbutamida, sulfonamidele şi indometacina, intră în competiţie cu fenilbutazona pentru proteinele plasmatice de care se leagă. Dislocarea acestor droguri din legăturile lor cu proteinele plasmatice este urmată de creşterea concentraţiei fracţiunii libere a acestora şi, totodată, de creşterea toxicităţii lor (complicaţii hemoragice, în cazul anticoagulantelor orale, şi hipoglicemie, în cazul tolbutamidei). Fenilbutazona produce fenomenul de inducţie enzimatică (creşte biosinteza enzimelor microzomale ale hepatocitelor care intervin în biodegradarea drogurilor). Fenilbutazona este metabolizată în ficat, dînd naştere anumitor produşi, printre care oxifen-

butazona, metabolit activ. Oxifenbutazona se absoarbe pe cale digestivă, ca şi fenilbutazona ; are efecte terapeutice asemănătoare cu ale acesteia, dar irită mai puţin mucoasa tractului digestiv. După absorbţie, se leagă de proteinele plasmatice într-o proporţie asemănătoare celei în care se leagă fenilbutazona. Este biotransformată la nivelul microzomilor hepatici, dînd naştere unor metaboliţi, care, în mare parte, se excretă prin urină, după ce au fost glucuronoconjugaţi. Toxicitatea fenilbutazonei şi a oxifenbutazonei interesează îndeosebi sîngele şi măduva osoasă hematogenă, unele viscere, ca rinichiul şi ficatul, metabolismul apei şi electroliţilor, pielea şi alte structuri. Ingerată în doze maxime, fenilbutazona produce şi tulburări de ordin nervos. Cel mai important efect toxic este agranulocitoza, care poate surveni oricînd în cursul tratamentului cu fenilbutazonă sau oxifenbutazonă şi care nu se corelează cu doza administrată. Nu este vorba de un fenomen toxic propriu-zis, ci de o reacţie de hipersensibilizare. Insuficienţa medulară acută cu pancitopenie este foarte rară. Toxicitatea renală se manifestă prin oligurie, proteinurie, hematurie sau puseuri de insuficienţă renală (la bolnavii cu nefropatii cronice). Au fost citate cazuri de nefrită tubulointerstiţială acută, în cursul intoxicaţiei cu fenilbutazonă. La unii bolnavi, fenilbutazona alterează testele funcţionale hepatice, ca urmare a unei hepatite toxice sau colangiolite. Retenţia de apă şi sodiu este un efect secundar, constant observat în cursul tratamentului cu fenilbutazonă, care se exteriorizează prin apariţia de edeme, fără ca funcţia renală să fie perturbată. În cazurile de hipersensibilizare la medicament, apar erupţii cutanate (erupţie morbiliformă, urticarie, purpură, erupţie buloasă şi, în particular, sindromul Lyell, eritem polimorf, eritem nodos). Fenilbutazona reactivează ulcerul peptic. Au fost comunicate cazuri de ulcer peptic gastric şi duodenal perforat, în timpul sau imediat după tratamentul cu fenilbutazonă. Ulcerul fenilbutazonic poate să apară şi după administrarea parenterală a drogului, ceea ce arată că acţiunea fenilbutazonei asupra mucoasei gastrice este indirectă. Se pare că fenilbutazona scade secreţia de mucus protector la nivelul regiunii antrale a stomacului. Unii bolnavi supuşi tratamentului cu fenilbutazonă pot prezenta greţuri, vărsături, arsuri epigastrice şi, mai rar, fenomene nervoase, ca cefalee, vertije şi discretă depresiune. Fenilbutazona poate precipita apariţia hemoragiilor digestive la bolnavii ulceroşi. Unul din bolnavii noştri, care suferea de ulcer duodenal, a prezentat o hemoragie digestivă superioară cataclismică după 5 zile de tratament cu fenilbutazonă în supozitoare. Deşi toleranţa digestivă a oxifenbutazonei este mai bună, ea poate provoca aceleaşi fenomene toxice ca şi fenilbutazona.

*Simptome şi semne.* Intoxicaţia acută cu fenilbutazonă este rară. Au fost comunicate cazuri cu evoluţie fatală după ingestia de 14—40 g fenilbutazonă (2—3 g la copiii sub 5 ani). Simptomele şi semnele intoxicaţiei acute seamănă bine cu reacţiile adverse. După ingestia de doze mari, bolnavii prezintă dureri epigastrice, greţuri, vărsături, diaree şi, uneori, hematemeză, ca urmare a gastritei acute hemoragice toxice multierozive. Simptomele şi semnele neuromusculare constau în agitaţie, hiperexcitabilitate, ataxie, hipoacu-

Scanned with OKEN Scanner

zie, ameţeli, convulsii (în special la copiii mici), obnubilare şi diferite grade de pierdere a stării de conştienţă, pînă la comă profundă severă. Bolnavul prezintă, în acelaşi timp, tulburări cardiorespiratorii ca edeme, cianoză, hipotensiune arterială şi hiperventilaţie. Leziunile hepatice şi renale se manifestă prin alterarea testelor funcţionale hepatice, hepatomegalie, icter, oligurie sau anurie, hematurie, albuminurie şi creştere în greutate, ca urmare a retenţiei de apă şi sodiu. În formele severe, se poate instala anemia, trombocitopenia, leucopenia (uneori leucocitoză), hipoprotrombinemia şi tendinţa la hemoragie. Modificările de laborator constau iniţial în semne de alcaloză respiratorie şi metabolică, urmate de semne de acidoză metabolică, la care se adaugă creşterea ureei sanguine, a fosfatazei alcaline, transaminazelor şi bilirubinemiei. Mai rar se constată hipocalcemie, hiperpotasemie sau hipopotasemie. Intoxicaţia cu oxifenbutazonă provoacă simptome şi semne asemănătoare celor provocate de fenilbutazonă.

*Tratamentul.* După provocarea de vărsături (p. 99) sau spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat şi administrarea unei doze de sulfat de magneziu, se aplică în continuare terapia simptomatică şi funcţională : reechilibrarea circulatorie (p. 149), reechilibrarea respiratorie (p. 142) şi suprimarea convulsiilor (p. 180). În tratamentul convulsiilor, trebuie să se ţină seama de faptul că, atît diazepamul cît şi fenobarbitalul, administrate în doze mari, pot agrava hipotensiunea arterială şi coma (p. 170). Diureza forţată este puţin eficace, deoarece cea mai mare parte a drogului circulă strîns legat de proteinele plasmatice. În cazurile de intoxicaţie severă, la adult se aplică metodele de dializă, iar la copil, exsanguinotransfuzia.

**Acetofenetidina.** Acetofenetidina sau fenacetina este un derivat de anilină sau de paraaminofenol, a cărei formulă structurală este redată în fig. 15—9. Se foloseşte ca analgezic şi antipiretic, în asociaţie cu alte analgezice şi antipiretice.

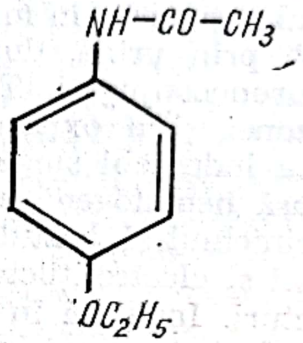


*Fig. 15—9* — Acetofenetidina (fenacetina).

*Metabolism, toxicitate.* Fenacetina se absoarbe rapid din tubul digestiv, atingînd concentraţia plasmatică maximă după 1—2 ore de la ingestie. Difuzează rapid în toate ţesuturile, concentrîndu-se în special în ficat, unde este metabolizată. Fenacetina din plasmă este legată de proteinele plasmatice în proporţie de 30% şi este metabolizată aproape în întregime în microzomii hepatici (numai 0,2% se excretă sub formă liberă prin urină). Metaboliţii fenacetinei, ca parafenetidina, anilina şi alţii sînt responsabili de efectul toxic methemoglobinizant. Pe de altă parte, fenacetina este transformată în acetaminofen, metabolit responsabil de efectele terapeutice ale acesteia. Acetofenetidina are acţiune depri-

Scanned with OKEN Scanner

mantă asupra sistemului nervos central şi efecte toxice asupra sîngelui şi rinichiului. Efectul toxic principal al fenacetinei, cînd este ingerată în doze mari, este formarea de methemoglobină. Administrarea cronică a drogului nu produce cianoză methemoglobinică, deoarece methemoglobina formată nu se cumulează, ea fiind transformată în hemoglobină normală prin mecanisme biologice. Drogul mai produce şi un alt pigment patologic, şi anume sulfhemoglobina, a cărei structură chimică nu este suficient definită. Efectele hematologice ale fenacetinei fac parte din „sindromul abuzului de analgezice", care constă în tulburări psihice, ulceraţii gastrointestinale, nefropatie şi anemie (Gault şi colab., 1968). Deşi au fost comunicate cazuri de anemie hemolitică imunologică provocată de fenacetină (McGibbon şi colab., 1960), cele mai multe dintre acestea sînt de tipul anemiei hemolitice cu corpi Heinz, care rezultă din acţiunea toxică directă a fenacetinei (prin denaturarea oxidativă a hemoglobinei), la subiecţii cu sau fără defect enzimatic eritrocitar. Nefrotoxicitatea fenacetinei este unul din subiectele amplu dezbătute astăzi în literatura de specialitate. Unii autori consideră insuficient probată nefrita cronică interstiţială cu necroză papilară, provocată de abuzul de fenacetină. Începînd cu primul caz, descris de Spühler şi Zollinger (1953), în literatura de specialitate au apărut un mare număr de observaţii cu privire la legătura între creşterea frecvenţei nefritei interstiţiale difuze cu necroză papilară şi abuzul de analgezice. În ultimele două decade au fost comunicate cazuri în mai toate ţările : Marea Britanie (Bell şi colab., 1969 ; Sanerkin, 1964 ; Koutsaimonis şi Wardener, 1970), Germania (Sarre şi Rogal, 1964 ; Nitzshe şi Bock, 1970), Australia (Jacobs, 1962 ; McCutcheon, 1962 ; Kincaid-Smith, 1968), Canada (Ramsey şi White, 1965 ; Kock şi colab., 1967 ; Gault şi colab., 1968), S.U.A. (Schreiner, 1962 ; Fifield, 1963) şi alte ţări. Cercetări relativ recente (Nordenfelt, 1972 ; Höffler şi colab., 1973) au demonstrat că nefropatia analgezică este o entitate caracterizată din punct de vedere histopatologic prin leziuni de nefrită cronică interstiţială, leziuni tubulare — în special ale nefronului inferior — şi necroză papilară. Nefropatia analgezică nu implică coparticiparea bacteriană în determinismul leziunilor, leucocituria sterilă fiind unul din semnele principale ale nefropatiei analgezice. Nefropatia analgezică este o cauză relativ comună de insuficienţă renală cronică, deşi unii autori (Lawson, 1973 ; Waters şi colab., 1973) n-au putut demonstra nici o legătură între ingestia de analgezice şi alterarea parenchimului renal.

*Simptome şi semne.* Intoxicaţia acută cu fenacetină se caracterizează, în esenţă, prin cianoză, ameţeli, vîjîieturi în urechi, somnolenţă şi, în cazurile severe, comă profundă. Bolnavii prezintă de asemenea hipotermie, hipotensiune arterială, puls mic şi tahicardie. Intoxicaţiile acute cu fenacetină nu produc nefropatia fenacetinică. Aceasta apare numai la bolnavii care folosesc fenacetina timp de zeci de ani, cantitatea totală ingerată depăşind 5—6 kg. Semnele clinice principale ale nefropatiei analgezice sînt : anemia, hematuria, leucocituria, proteinuria şi colicile renale. În unele cazuri, apar infecţii ale căilor renale, în special în fazele terminale ale

Scanned with OKEN Scanner

evoluţiei bolii (Murray şi colab., 1971).

*Tratamentul* intoxicaţiei acute cu fenacetină constă în spălătură gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat, după care se administrează un purgativ salin sau 100 ml ulei de parafină. Se instituie diureza osmotică forţată (p. 106) şi se tratează methemoglobinemia (p. 229). În cazurile severe, care evoluează cu comă, se aplică măsurile terapeutice de susţinere a funcţiilor vitale. Din observaţiile noastre rezultă că intoxicaţiile grave cu fenacetină sînt foarte rare, cele mai multe fiind forme uşoare, care se rezolvă prin spălătură gastrică şi administrare de oxigen pe sondă nazofaringiană.

**Acetaminofenul.** Acetaminofenul sau paracetamolul este, ca şi fenacetina, un derivat de anilină sau paraaminofenol (N-acetil-p-aminofenol), a cărui formulă structurală este redată în fig. 15—10. Este un

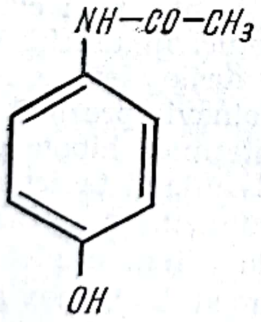


*Fig. 15—10* — Acetaminofenul (paracetamolul)

medicament antipiretic şi uşor analgezic cu largă utilizare în medicina adultului şi a copilului. Se cunosc peste 300 de preparate medicamentoase care conţin în formula lor acest drog, în combinaţie cu alte substanţe.

*Metabolism, toxicitate.* Acetaminofenul se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal. După o doză ingerată pe nemîncate, concentraţia plasmatică a medicamentului este maximă după 70 min. de la ingestie (Nimmo şi colab., 1973). În sînge, acetaminofenul se leagă de proteinele plasmatice într-o proporţie mai mică decît cea în care se leagă aspirina. Drogul se distribuie rapid în aproape toate ţesuturile organismului, trecînd cu uşurinţă şi bariera placentară (Levy şi colab., 1975). Este biotransformat la nivelul hepatocitelor, unul din metaboliţii lui fiind hepatotoxic. Acetaminofenul şi metaboliţii lui se elimină prin urină, în următoarele proporţii (Rumack şi Matthew, 1975) : 63% glucuronoconjugaţi, 34% sulfoconjugaţi, 3% cisteinconjugaţi şi numai 1% acetaminofen liber. Timpul de înjumătăţire după o doză terapeutică maximă, determinat la voluntarii sănătoşi, este de 2 ore (Prescott şi colab., 1971). Acetaminofenul liber se excretă foarte repede, chiar la bolnavii cu leziuni hepatice. Astfel, aproximativ 50% din acetaminofenul netransformat se elimină în mai puţin de 10 ore de la ingestie, iar metaboliţii conjugaţi, în 14 ore (Prescott şi colab., 1971). În timp ce în doze terapeutice acetaminofenul nu este toxic, în doze mari provoacă leziuni hepatice (McLean şi colab., 1968 ; Proudfoot şi Wright, 1970 ; Silk şi colab., 1977 ; Prescott şi colab., 1978), renale (Proudfoot şi Wright, 1970 ; Boyer şi Rouff, 1971) şi miocardice (Will şi Tomkins, 1971). La cei mai mulţi dintre bolnavii cu intoxicaţie acută evoluţia este fatală. Dintr-o statistică efectuată de Sut-

Scanned with OKEN Scanner

ton și Soyka (1973), rezultă că din cele 890 de cazuri de intoxicație cu acetaminofen, internate în anul 1970 în spitalele din Anglia, 30 au decedat. Hepatotoxicitatea se exprimă esențialmente printr-o necroză centrolobulară urmată de fibroză, dar fără leziuni de ciroză hepatică (Clark și colab., 1973 ; Antaki și colab., 1978). Mecanismul hepatotoxicității este incomplet lămurit. Se pare că responsabilitatea leziunilor hepatice o poartă un metabolit care rezultă din biotransformarea acetaminofenului prin intervenția citocromului $P_{450}$. În mod normal, acest metabolit este inactivat prin conjugare cu glutation hepatic și apoi excretat prin urină. În intoxicațiile acute cu doze masive sau în cazurile de supradozaj cu acetaminofen, glutationul este repede epuizat, permițînd metabolitului toxic, care nu mai poate fi conjugat, să se combine covalent cu macromoleculele proteice din structura hepatocitelor, provocînd astfel necroză (Mitchell, 1974). Fenobarbitalul, prin fenomenul de inducție enzimatică, crește activitatea enzimelor microzomale care formează metabolitul toxic și, ca atare, crește toxicitatea hepatică a acetaminofenului. Astfel, ingestia concomitentă de fenobarbital poate accelera necroza hepatică în cazurile de supradozaj cu acetaminofen. Toxicitatea renală diferă după cum este vorba de intoxicația acută sau de tratamente cronice cu doze terapeutice de acetaminofen. Ingestia de doze masive poate produce necroză tubulară acută (McLean și colab., 1968 ; Boyer și Rouff, 1971 ; Proudfoot și Wright, 1970). Studii efectuate la adulții care au fost tratați timp îndelungat cu acetaminofen în doze de 1 g/zi, pînă la doza totală de 30 kg, nu au pus în evidență nici o modificare renală (Edwards, 1971). Pînă la ora actuală nu au fost comunicate decît cîteva cazuri de necroză papilară, la bolnavii care au abuzat de analgezice conținînd acetaminofen (Ameer și Greenblatt, 1977). Toxicitatea miocardică a fost demonstrată în cîteva cazuri, comunicate în literatura de specialitate (McLean și colab., 1968 ; **Sanerkin**, 1971 ; Will și Tomkins, 1971 ; Clark și colab., 1973). Bolnavii au prezentat în cursul vieții modificări electrocardiografice (denivelări de ST și aplatizări de unde T) și semne de pericardită, iar examenul necroptic a pus în evidență hemoragii subendocardice și necroză miocardică. În afara toxicității hepatice, renale și miocardice, acetaminofenul mai poate dezvolta și unele reacții adverse, legate de hipersensibilizare (erupții cutanate etc.).

*Simptome și semne.* La un adult cu funcția hepatică normală, ingestia de 15 g de acetaminofen poate produce simptome și semne de intoxicație acută (Prescott și colab., 1971 ; Clark și colab., 1973). Ingestia cronică de alcool și de droguri care cresc activitatea enzimelor microzomale hepatice (ca fenobarbitalul și altele) face ca doza toxică să fie de numai aproximativ 10 g. Tabloul clinic al intoxicației acute evoluează în trei stadii (Goulding, 1973 ; Antaki și colab., 1978). În primele ore de la ingestie, bolnavii prezintă anorexie, grețuri, vărsături și transpirații. Sînt, în general, palizi și acuză stare de rău general. Uneori sînt somnolenți, dar nu prezintă semne de deprimare a sistemului nervos central decît în cazul cînd au ingerat și alte substanțe. După 24—48 de ore de la ingestie, simptomatologia inițială se remite timp de 24—36 de ore, după care apar simptomato-

Scanned with OKEN Scanner

logia și semnele clinice ale celei de-a treia faze, corespunzătoare hepatitei acute toxice : dureri epigastrice și în hipocondrul drept, hepatomegalie și icter. Tot în acest stadiu, dar în rare cazuri, bolnavii mai pot prezenta simptome și semne de insuficiență renală și insuficiență miocardică. Explorarea de laborator pune în evidență alterările testelor funcționale hepatice, creșterea transaminazelor serice, hiperbilirubinemie, modificarea testelor de coagulare și hipoglicemie (mai ales la copii) ; este vorba de o hepatită acută toxică și nu de un fenomen de hipersensibilizare. După 3—7 zile de la ingestia toxicului, se poate instala coma hepatică, cu evoluție fatală. Moartea survine la 2—20% din intoxicațiile acute severe, respectiv, la 2% în serviciile de toxicologie clinică și pînă la 20%, în cele profilate pe îngrijirea bolnavilor hepatici gravi.

*Tratamentul* constă în provocarea de vărsături (p. 99) și spălătură gastrică (p. 101) efectuate cît mai precoce, diureză forțată (p. 106) și, în cazurile severe, în măsuri terapeutice care vizează insuficiența hepatică (p. 196) și epurație extrarenală (p. 111). În ceea ce privește antidotul specific, există încă incertitudini. Spălătura gastrică trebuie efectuată cît mai repede posibil, deoarece acetaminofenul se absoarbe rapid din tubul digestiv. Lichidul de spălătură trebuie să fie alcătuit din suspensie de cărbune activat. După unii autori (Levi și Houston, 1976), administrarea de cărbune activat în doză de 50—100 g reprezintă una din măsurile terapeutice cele mai eficace, deoarece cărbunele adsoarbe acetaminofenul din tubul digestiv, eliminîndu-se odată cu acesta prin fecale. Eficacitatea cărbunelui activat este maximă, cînd administrarea lui se face în prima oră de la ingestia toxicului, și minimă, după o oră. Rezultate asemănătoare au fost obținute și cu un alt adsorbant, colestiramina (Dordoni și colab., 1973). Rolul diurezei forțate și al hemodializei în grăbirea eliminării toxicului este discutabil (Farid și colab., 1972 ; Prescott, 1972 ; Matthew, 1973). Nici una din aceste măsuri nu are eficacitate deosebită, deoarece, așa cum s-a arătat, drogul produce rapid leziuni hepatice, după care, tot atît de repede se elimină (Prescott, 1972 ; Matthew, 1973 ; Prescott și colab., 1974). În plus, diureza forțată poate fi periculoasă, datorită leziunilor renale și acțiunii antidiuretice a acetaminofenului (Prescott și colab., 1974). De asemenea, eficacitatea hemoperfuziei pe coloană de cărbune activat este aproape nulă, deoarece metabolitul responsabil de acțiunea toxică se află în mediul intracelular. De aceea, cercetările mai recente își propun să descopere antidoturi care să inactiveze metabolitul activ al acetaminofenului, aflat intracelular. S-a constatat că precursorii glutationului și unii tioli, ca L-cisteina, L-metionina și cisteamina (beta-mercaptoetilamina), pot proteja animalele de necroza hepatică, indusă de dozele toxice de acetaminofen, printr-un mecanism necunoscut. Prescott și colab. (1976) au tratat 60 de bolnavi intoxicați cu acetaminofen cu cisteamină, L-metionină și D-penicilamină. Autorii au ajuns la concluzia că cisteamina previne producerea leziunilor hepatocelulare severe, dacă antidotul este administrat în primele 10 ore și în doze adecvate : 2 g intravenos, timp de 10 min. și, apoi, 1,6 g perfuzate, timp de 20 de ore. Studii recente, efectuate de Smith și colab. (1978), au

Scanned with OKEN Scanner

dovedit eficacitatea cisteaminei, cînd este aplicată chiar după 72 de ore de la ingestia toxicului, deşi alţi autori (Hughes şi colab., 1976) au arătat că antidotul este ineficace, dacă se aplică după 10 ore de la ingestia toxicului. Cisteamina ar acţiona ca un precursor al glutationului, furnizînd grupe SH libere, sau ca un inhibitor al procesului de oxidare microzomală a acetaminofenului (Harvey şi Goulding, 1974), generator al metabolitului care produce necroză hepatică. Alţi autori (Mitchell, 1974) presupun că cisteamina se combină cu metaboliţii reactivi ai acetaminofenului, pe care-i detoxifică. Deşi cisteamina reuşeşte să prevină leziunile hepatice severe, ea poate provoca reacţii adverse, uneori alarmante (Prescott şi colab., 1976). Alţi agenţi terapeutici care au mai fost încercaţi, ca dimercaprolul, penicilamina şi metionina, sînt mai puţin eficace şi nu previn întotdeauna leziunile hepatice (Crome şi colab., 1976). Studii experimentale au arătat că N-acetilcisteina (Mucomyst), care se livrează sub formă de soluţie apoasă sterilă 20%, administrată oral sau rectal, este mai eficace decît cisteamina în prevenirea necrozei hepatice şi, în acelaşi timp, este mai puţin toxică (Hodson şi colab., 1976). Administrată intravenos, în doză de 300 mg/kg din soluţia sterilă 20%, timp de 20 de ore, a dat rezultate satisfăcătoare (Prescott şi colab., 1977). N-acetilcisteina este rapid hidrolizată în cisteină, agentul protector activ. Acest antidot trebuie folosit în primele 16 ore ; după acest interval de timp, eficacitatea lui este aproape nulă. Doza din primele 24 de ore poate fi crescută, la adult, pînă la 7,5 g, iar la copil, pînă la 150 mg/kg. O schemă de tratament per oral, recomandată de Antaki şi colab. (1978), este următoarea : se administrează doza de 140 mg/kg, inclusă în suc de fructe sau apă (trei părţi diluant şi o parte antidot), ca doză de atac, urmată de doze de 70 mg/kg la fiecare 4 ore, timp de 68 de ore. Dacă bolnavul vomită în ora care urmează administrării medicamentului, se repetă o doză completă. În cursul tratamentului cu N-acetilcisteină nu se administrează cărbune activat, colestiramină sau purgativ, deoarece acestea interferează cu antidotul, pe care-l inactivează.

**Clorochina şi hidroxiclorochina.** Clorochina (fig. 15—11) şi hidroxiclorochina (fig. 15—12) sînt antimalarice de sinteză cu proprietăţi anti-

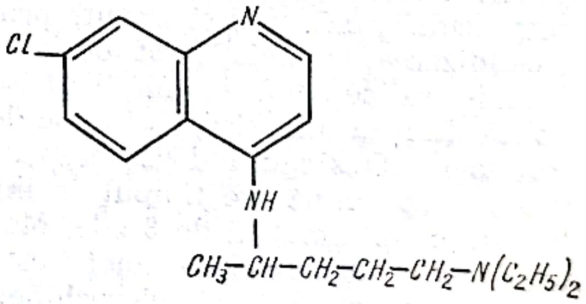


*Fig. 15—11* — Clorochina.

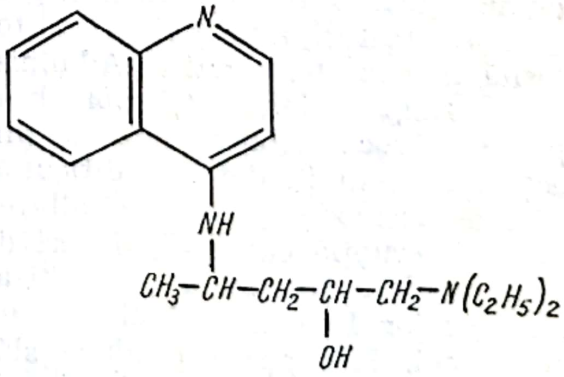


*Fig. 15—12* — Hidroxiclorochina.

inflamatoare ; graţie acestora ele sînt folosite în tratamentul artritei reumatoide, lupusului eritematos discoid şi diseminat şi în imunopatologie.

*Metabolism, toxicitate.* Clorochina se absoarbe aproape complet din tractul gastrointestinal. Aproximativ 55% din cantitatea de clorochină absorbită se găseşte în plasmă, legată de constituenţii nedifuzibili ai acesteia. Clorochina difuzează în toate ţesuturile, unde se depozitează în concentraţii considerabile. Astfel, la animalele de experienţă, concentraţii de 200—700 de ori mai mari decît în plasmă se găsesc în ficat, splină, rinichi şi plămîni. În sistemul nervos central, concentraţiile sînt mult mai mici, de numai 10—30 de ori mai mari decît cele din plasmă. Ca şi produşii ei de biotransformare, clorochina se elimină lent prin urină. Eliminarea ei este crescută prin acidifierea urinii şi scăzută prin alcalinizarea acesteia, fapt de care trebuie să se ţină seama cînd se aplică diureza osmotică, ca mijloc de tratament. O singură doză terapeutică pe săptămînă are timpul de înjumătăţire plasmatică de 3 zile. Metabolismul hidroxiclorochinei este asemănător cu cel al clorochinei. Clorochina provoacă fenomene toxice, care se manifestă prin uscăciunea gurii, dureri epigastrice, greţuri şi vărsături, atunci cînd este folosită în doze terapeutice. Administrată timp îndelungat, clorochina poate provoca tulburări vizuale (înceţoşarea vederii, datorită dificultăţilor de acomodare, diplopie), albirea părului, erupţie cutanată, dureri de cap, pierdere ponderală şi aplatizarea undelor T pe traseul electrocardiogramei. Mai poate produce slăbiciune musculară, insomnie şi psihoză toxică. Fenomenele toxice dispar odată cu întreruperea tratamentului. Administrată timp de luni sau ani, în doză de 250—750 mg/zi, clorochina poate produce retinopatie, cu pierderea vederii, de cele mai multe ori reversibilă după întreruperea tratamentului (Burns, 1966). Clorochina are şi un oarecare grad de ototoxicitate. Hidroxiclorochina produce efecte secundare foarte asemănătoare cu cele produse de clorochină : anorexie, greaţă, vărsături, crampe abdominale, dureri de cap, erupţii cutanate, alopecie, albirea părului, nervozism, insomnie şi înceţoşarea temporară a vederii. Hidroxiclorochina mai poate provoca leucopenie şi granulocitopenie, reversibile după întreruperea tratamentului (Chernof şi Taylor, 1968).

*Simptome şi semne*: Supradozajul sau ingestia de cantităţi masive de clorochină provoacă simptome şi semne care se instalează rapid, în interval de numai 30 min. : cefalee atroce, tulburări vizuale şi convulsii. În formele severe ale intoxicaţiei acute, se poate instala oprirea respiratorie şi circulatorie, urmate de moarte subită, fără semne de avertizare.

*Tratamentul* constă în provocarea de vărsături (p. 99), spălătură gastrică (p. 101), tratamentul convulsiilor (p. 180), reechilibrare circulatorie (p. 149) şi respiratorie (p. 142). Unii autori recomandă acidifierea urinii, prin administrarea de clorură de amoniu pe cale orală, timp de cel puţin 48 de ore, dacă bolnavul a supravieţuit fazei acute din primele ore. În cazurile de stop cardiorespirator, se aplică măsurile de resuscitare (p. 163).

**Acizii mefenamic şi flufenamic** sînt derivaţi antranilici, cu efecte antiinflamatorii foarte puternice

Scanned with OKEN Scanner

(mult mai intense decît cele ale fenilbutazonei şi aspirinei), dar cu o utilizare clinică limitată, datorită efectelor toxice frecvente. În afară de tulburările digestive (greaţă, dispepsie, diaree), acizii mefenamic şi flufenamic provoacă : tulburări neurosenzoriale (cefalee, senzaţie de dezechilibru, tulburări ale dispoziţiei, cu tendinţă la depresiune psihică) ; cutaneo-mucoase (eriteme morbiliforme, uscăciunea mucoasei bucale) ; hematologice (rareori — leucopenie tranzitorie şi reversibilă, anemie hemolitică) ; urinare (disurie, polakiurie) ; hepatice (discretă creştere a transaminazelor). Acidul nilfumic provoacă reacţii adverse asemănătoare cu cele ale acizilor mefenamic şi flufenamic. Cazurile de intoxicaţie acută cu aceste medicamente, semnalate în literatura de specialitate, sînt rare iar tratamentul lor este simptomatic şi funcţional.

**Indometacina.** Dintre derivaţii de indol, indometacina (fig. 15—13) este

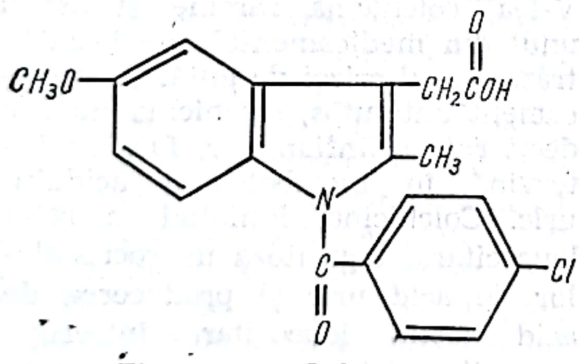


*Fig. 15 — 13* — Indometacina.

cel mai des folosită în practica medicală, ca antiinflamator. În doze echivalente, efectul antiinflamator al indometacinei este mai mare decît al hidrocortizonului şi al aspirinei. Drogul blochează fosforilarea oxidativă la nivelul cartilajelor şi mitocondriilor hepatice, fenomen care explică probabil modul de acţiune antiinflamatoare a acestui medicament.

*Metabolism, toxicitate.* Indometacina se absoarbe bine pe cale digestivă, atingînd concentraţia plasmatică maximă după 2—4 ore de la ingestie. Aproximativ 90% din cantitatea absorbită se leagă de proteinele plasmatice şi numai o mică parte pătrunde în lichidul cefalorahidian. După administrarea unei singure doze, indometacina se elimină în 1—2 zile, în proporţie de 90%, timpul de înjumătăţire fiind de 10 ore. O parte din medicament este biotransformat în ficat, dînd naştere la o serie de metaboliţi, care, împreună cu indometacina netransformată, urmează ciclul enterohepatic şi, ulterior, se excretă prin urină sub formă de glucuronoconjugaţi. O mică parte rămîne în tubul digestiv şi se excretă sub formă liberă, netransformată. Administrarea de probenecid inhibă secreţia tubulară de indometacină, crescîndu-i concentraţia plasmatică. Indometacina traversează bariera placentară. Experimental, la numai 15 min. după administrarea orală, medicamentul apare în sîngele matern, concentraţia lui dublîndu-se după 2 ore (Parks, 1978). La om, concentraţia indometacinei în sîngele matern şi al fătului nu se echilibrează, aşa cum se întîmplă în cazul altor droguri, concentraţia în sîngele fetal rămînînd sub cea din sîngele matern. Toxicitatea indometacinei se exprimă prin numeroase reacţii adverse (DiPalma, 1976 ; Manigand, 1978), care fac ca 15% din bolnavi să întrerupă tratamentul. Aproximativ 20—30% din subiecţii supuşi tratamentului cu indometacină prezintă : cefalee, greaţă, arsuri epigastrice, stomatită, diaree. O parte

din bolnavi prezintă tulburări psihice și neurologice : sentiment de depersonalizare, dificultăți de concentrare, discretă obnubilare, tendință la depresiune psihică, vîjîituri în urechi, lipotimii, tulburări ale somnului și, excepțional, confuzii și halucinații. Au fost comunicate cîteva cazuri de neuropatie periferică indusă de tratamentul cu indometacină (Eade și colab., 1975). Pe plan secundar se află manifestările cutanate (prurit, eritem, urticarie, purpură), vasculare (hipotensiune arterială) și oculare (depozit cornean, reversibil după întreruperea tratamentului). Indometacina are efecte ulcerogenetice și precipită apariția hemoragiilor gastrointestinale la ulceroși. În rare cazuri, indometacina produce anemie aplastică, prin mecanism imunoalergic. Copiii au o sensibilitate mai mare la acest drog (au fost comunicate cazuri de intoxicație cu evoluție fatală). Indometacina accentuează tulburările comițiale, boala Parkinson și unele boli psihice. În ultimii ani, a fost semnalată toxicitatea pancreatică și hepatică a indometacinei, ca și rolul activ al drogului în declanșarea crizei de astm bronșic.

*Simptome și semne.* Intoxicația acută cu indometacină se caracterizează prin tulburări nervoase și digestive, foarte asemănătoare cu cele din intoxicația cu salicilați : stare de rău, cefalee, anorexie, epigastralgii, diaree. Mai rar, intoxicația acută se însoțește de delir și tulburări vizuale. În unele cazuri, s-au produs pancreatite și hepatite acute toxice mortale (Kelsey și Sharyj, 1967). Hemoragiile digestive pot surveni atît la ulceroși, cît și la bolnavii cu mucoasă gastrică și duodenală indemne (Taylor, 1968). La copii, evoluția poate fi fatală, moartea survenind de cele mai multe ori subit (Jacobs, 1967).

*Tratamentul.* Măsurile terapeutice sînt nespecifice : provocarea de vărsături (p. 99), spălătură gastrică (p. 101), diureză osmotică (p. 106), tratament simptomatic și de susținere.

**Colchicina** este un alcaloid extras din *Colchicum autumnale,* originară din Asia Mică. Structura chimică a colchicinei este redată în figura 15—14. Folosită încă din secolul al

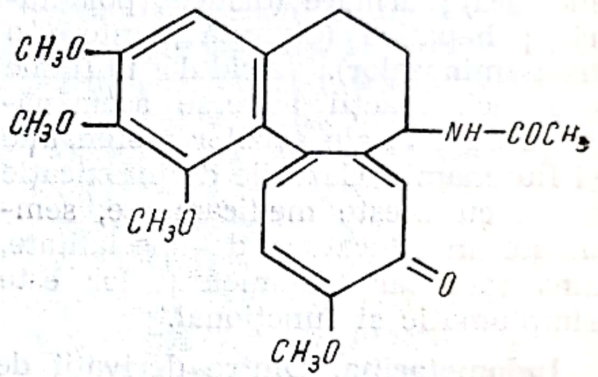


*Fig. 15—14* — Colchicina.

V-lea, colchicina rămîne și astăzi unul din medicamentele de bază în tratamentul crizei de gută. Ca medicament antigutos, colchicina nu are decît rol antiinflamator, fără să intervină în metabolismul acidului uric. Colchicina, inhibînd migrația leucocitară, fagocitoza microcristalelor de acid uric și producerea de acid lactic leucocitar, întrerupe cercurile vicioase care antrenează reacția inflamatorie ce stă la baza crizei de gută (Vetel și Advenier, 1976). În afară de efectul antigutos, colchicina are efecte antimitotice, oprind diviziunea celulară în metafază.

*Metabolism, toxicitate.* Administrată oral, colchicina se absoarbe din

tractul digestiv, pătrunzînd în ficat, unde este biotransformată. O cantitate importantă din colchicina absorbită şi din metaboliţii acesteia reintră în tractul intestinal, ca rezultat al excreţiei biliare şi al excreţiei drogului prin celulele intestinale. Colchicina netransformată, care reintră în tractul intestinal, este reabsorbită (Goodman şi Gilman, 1970). Injectată intravenos, se distribuie în numai 30 min. în majoritatea ţesuturilor şi organelor, îndeosebi în rinichi, ficat, splină şi tractul intestinal. Cantităţile stocate în inimă, musculatura scheletală şi creier sînt aproape nule. Atît colchicina, cît şi metaboliţii ei se elimină prin urină şi prin fecale (cea mai mare parte). Colchicina este o substanţă toxică, doza letală la om fiind de aproximativ 1 mg/kg. La adult, o doză de 40 mg absorbită în sînge şi difuzată în ţesuturi este potenţial mortală (Gaultier şi colab., 1975). Toxicitatea colchicinei este strîns legată de doză (Gaultier şi colab., 1969). În cursul intoxicaţiilor masive (0,8 mg/kg sau mai mult) apar întîi tulburări digestive, urmate de insuficienţă circulatorie periferică gravă şi coagulare diseminată intravasculară gravă (Crabié şi colab., 1970). Insuficienţa circulatorie este de origine mai mult cardiogenică şi nu hipovolemică sau septică. În intoxicaţiile în care doza absorbită este de 0,5—0,8 mg/kg, după faza tulburărilor digestive însoţită de semne biologice de coagulare intravasculară, survine un episod tranzitoriu de aplazie medulară, cu mari riscuri infecţioase şi hemoragice. Urmează apoi o alopecie constantă şi reversibilă. Colchicina poate produce tulburări în metabolismul apei (Gaultier şi colab., 1975) şi, în unele cazuri, polinevrită (Mouren şi colab., 1969). Administrată în doze terapeutice, colchicina produce, în aproape 25% din cazuri, tulburări digestive (greţuri, vărsături, diaree şi dureri abdominale) provocate de excitaţia musculaturii intestinale. Într-un număr restrîns de cazuri, colchicina produce alterări hematologice, ca leucopenie şi eozinofilie. Tratamentele de lungă durată produc alopecie, pigmentarea pielii (Clarke şi Meyrick, 1977) şi neuromiopatie periferică (Millingen şi Suerth, 1966 ; Lhermitte şi colab., 1977), ce dispar la întreruperea tratamentului.

*Simptome şi semne.* Intoxicaţia acută cu colchicină se manifestă prin tulburări digestive, cardiovasculare, respiratorii, neurologice şi hematologice. La acestea, se mai adaugă alopecia şi alterarea stării generale a bolnavului. Tulburările digestive reprezintă primele manifestări clinice ale intoxicaţiei, care apar la 2—6 ore de la ingestia toxicului şi durează 3—8 ore (Fauarel-Carrigues şi colab., 1975). Ele sînt reprezentate de greţuri, vărsături, dureri abdominale şi diaree, uneori holeriformă. În unele cazuri, acestea se însoţesc de ileus paralitic sau de contractură abdominală, mimînd simptomatologia abdomenului acut. În mai puţin de 24 de ore de la absorbţia toxicului, tensiunea arterială se prăbuşeşte, iar diureza este suprimată. Starea de şoc nu poate fi explicată numai prin pierderea de apă şi electroliţi prin diaree, deoarece ea poate persista şi după rehidratare. Trebuie menţionat că studiile experimentale nu au reuşit să pună în evidenţă o acţiune vasculară toxică directă a colchicinei (Bagros şi colab., 1971). Tulburările respiratorii sînt deseori prezente, manifestîndu-se prin polipnee, senzaţie de opresiune toracică, cu intensitate variabilă şi, în

Scanned with OKEN Scanner

cazurile severe, prin stop respirator. Stoupel şi colab. (1978) au comunicat un caz care a evoluat cu sindromul de hipoxemie refractară (sindromul de detresă respiratorie a adultului sau plămînul de şoc). Tulburările neurologice sînt relativ rare. Ele constau din : cefalee, vertije, anxietate, midriază sau mioză, convulsii, semne de polinevrită, mioclonii, crampe musculare, tremurături cu contracţia diferitelor grupuri musculare (Mouren şi colab., 1969). Tulburările hematologice sînt relativ frecvente. După 48 de ore de la ingestia colchicinei, mielograma relevă dispariţia totală a seriei megacariocitare şi aproape totală a celei eritroblastice. Reticulocitoza este infimă, de numai 0,1%, datorită absenţei maturaţiei seriei eritroblastice. După 72 de ore de la ingestia toxicului, se constată diminuarea seriei granulocitare pe mielogramă. Elementele seriei granulocitare se găsesc în toate stadiile de maturaţie, mielocitele prezentînd anomalii nucleare şi citoplasmatice. Într-un studiu efectuat pe 84 de cazuri de intoxicaţie cu colchicină, Bismuth şi colab. (1977) au constatat prezenţa aplaziei medulare la 20 de bolnavi. Sindromul a durat, în medie, 4 zile şi a fost însoţit, printre altele, de accidente hemoragice (50% din cazuri) şi infecţioase (100% din cazuri). Alopecia se instalează relativ tardiv, către a 20-a zi, fiind aproape constant prezentă (Gooneraline, 1966 ; Petty şi Alsbaugh, 1971). Alterările hepatice sînt rare şi moderate ca intensitate ; ele se exprimă prin scăderea complexului protrombinic şi creşterea transaminazelor serice. În intoxicaţiile severe, semnele biologice de citoliză hepatică gravă pot să apară începînd din a treia zi de la ingestia toxicului (Stoupel şi colab., 1978). În ceea ce priveşte complicaţiile infecţioase, în unele cazuri acestea îmbracă aspectul clinic al septicemiei şi reprezintă cauza majoră de mortalitate. Ele sînt agravate de leucopenia progresivă. Cea mai mare parte din decese se produc înaintea aplaziei medulare, în faza critică, situată între 24—72 de ore de la ingestia şi absorbţia toxicului.

*Tratamentul.* Evacuarea rapidă a toxicului ingerat prin provocarea de vărsături (p. 99) şi spălătură gastrică (p. 101) reprezintă măsura terapeutică principală. Diureza forţată poate fi utilă, dar nu hotărîtoare, în grăbirea eliminării toxicului absorbit. Aplicarea hemodializei nu a dat rezultate satisfăcătoare (Constantin şi Charmot, 1966). De asemenea, aplicarea dializei peritoneale, la copii, este urmată de rezultate nesatisfăcătoare (McCann şi colab., 1975). În rest, se aplică terapia funcţională şi intensivă a şocului (p. 155), insuficienţei respiratorii (p. 142) şi a aplaziei medulare (p. 234). Rapiditatea cu care se fixează toxicul în ţesuturi poate fi contracarată prin exsanguinotransfuzie precoce. Tratamentul complicaţiilor infecţioase ale aplaziei medulare se face întotdeauna cu antibiotice în asociaţie. Una din asociaţiile recomandate de Bismuth şi colab. (1977) este : cefalotină, 130—170 mg/kg/24 de ore, sau gentamicină, 4—5 mg/kg/24 de ore (administrate în doze fracţionate, la 8 ore) + carbenicilină 500 mg/kg/24 de ore (în doze fracţionate, la 4 ore). Dacă după 24 de ore de tratament, infecţia se dovedeşte rezistentă la antibiotice, se practică o transfuzie de leucocite, care sterilizează 65% din septicemiile rezis-

Scanned with OKEN Scanner

tente. Dacă transfuzia de leucocite se aplică de la început, proporţia de sterilizare se ridică la 95%.

## Bibliografie


ADVENIER, C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1970, 20 : 1 759.
AMEER, B., GREENBLATT, D. J. — *Ann. intern. Med.*, 1977, 87, 202.
ANDERSON, R. J. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1976, 85, 745.
ANTAKI, A. şi colab. — *Un. méd. Can.*, 1978, 107, 670.
BAGROS, PH. şi colab. — *Gaz. méd. Fr.*, 1971, 78, 5 503.
BELL, D. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1969, 3, 378.
BISMUTH, C. şi colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, 6, 1 625.
BOYER, T. D., ROUFF, S. L. — *J. Amer. med. Ass.*, 1971, 218, 440.
BROWN, S. S. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1967, 2, 738.
BURNS, R. P. — *New. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 693.
CHERNOF, D., TAYLOR, K. S. — *Arch. derm.*, 1968, 97, 163.
CHIN, L. şi colab. — *J. pharm. Sci.*, 1969, 58, 1 353.
CLARKE, A. K., MEYRICK, R. L. L. — *Brit. med. J.*, 1977, 2, 674.
CLARK, R. şi colab. — *Lancet*, 1973, 1, 66.
COCHRAN, K. M. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1975, 1, 183.
COLLINS, E., TURNER, G. — *Lancet*, 1975, 2, 335.
CONSTANTIN, B., CHARMOT, G. — *Thérapie*, 1966, 21, 387.
CRABIÉ, P. şi colab. — *J. Europ. Tox.*, 1970, 6, 373.
CROME, P. şi colab. — *Lancet*, 1976, 2, 829.
CROSSLAND, J. — Lewis's Pharmacology, ed. a IV-a, E. şi S. Livingstom, Edinburg, 1970.
CUMMING, G. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1964, 2, 1 033 şi 1 021.
DONE, A. K. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 192, 770.
DORDONI, B. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1973, 3, 86.
EADE, O. E. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1975, 2, 66.
EDWARDS, O. M. — *Brit. med. J.*, 1971, 2, 87.
FARID, N. R. şi colab. — *Lancet*, 1972, 2, 396.
FAUAREL-CARRIGUES, J. C. şi colab. — *Concours méd.*, 1975, 97, 5 183.
FERGUSON, R. K., BOUTROS, A. R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 213, 1 186.
FEUERSTEIN, R. C. şi colab. — *Pediatrics*, 1960, 25, 215.
FIFIELD, M. M. — *New. Engl. J. Med.*, 1963, 267, 722.
GAULT, M. H. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 906.
GAULTIER, M. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1969, 120, 605.
GAULTIER, M. şi colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1975, 4, 3 132.
GOODMAN, L. S., GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a IV-a, MacMillan Company, Londra, 1970.
GOONERALINE, B. W. M. — *Brit. med. J.*, 1966, 5 494, 1 023.
GOULDING, R. — *Pediatrics*, 1973, 52, 883.
GREENBAUM, D. M. şi colab. — *Dis. Chest*, 1974, 66, 575.
HARVEY, F., GOULDING, R. — *Lancet*, 1974, 2, 1 082.
HAYAT, J. C. — *Nouv. Presse méd.*, 1973, 2, 715.
HILL, J. B. — *Pediatrics*, 1971, 47, 658.
HILL, J. B. — *New. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1 110.
HODSON, M. E. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1976, 2, 790.
HÖFFLER, D. şi colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 2 012.
HRNICEK, G. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1974, 230, 866.
HUGHES, R. D. şi colab. — *Lancet*, 1976, 1, 536.
JACOBS, L. A. — *Med. J. Aust.*, 1962, 2, 531.
JACOBS, J. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 199, 932.
JOUGLARD, J., POYEN, D. — *Concours méd.*, 1970, 92, 7 621.
KELSEY, W. M., SHARYJ, M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 199, 586.
KINCAID-SMITH, P. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 68, 949.
KOCK, B. şi colab. — *Clin. Res.*, 1967, 15, 362.
KOLLER, W. C., COHEN, M. M. — În : Handbook of Clinical Neurology, (sub red. Vinken, P. J. şi Bruyn, G. W.), Noord-Hollandsche Uitgevers-Mij., Amsterdam, 1979.
KOUTSAIMONIS, K. G., WARDENER, H. E. — *Brit. med. J.*, 1970, 4, 131.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAȚIA CU STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Efectul medicamentelor cu acțiune stimulantă poate interesa întregul sistem nervos central sau poate predomina asupra unui anumit segment al acestuia : scoarța cerebrală, bulbul rahidian și măduva spinării. Rezultă deci că există trei categorii de medicamente stimulante ale sistemului nervos central : excitantele corticale (numite și stimulante psihomotorii), care, în doze adecvate, activează și facilitează funcțiile psihice, senzitivo-senzoriale și motorii și diminuează senzația de oboseală ; excitantele bulbare sau analepticele bulbare, care stimulează centrii respiratori și vasomotori din trunchiul cerebral ; excitantele medulare, care stimulează activitatea reflexă a măduvei spinării. Trebuie reținut că în doze mari, aceste medicamente își extind acțiunea și asupra altor zone din sistemul nervos central. Din punct de vedere al toxicologiei clinice, prezintă importanță practică îndeosebi amfetaminele și anorexigenele centrale, cafeina, teofilina și stricnina.

**Amfetaminele și anorexigenele centrale.** În tabelul 16—1 sînt cuprinse principalele amfetamine și anorexigene centrale care prezintă importanță toxicologică. Amfetami-

*Tabelul 16—1*

**Amfetaminele și anorexigenele centrale**

| | |
|---|---|
| *Amfetamina* | |
| Benzedrine | Maxiton |
| Cydril | Ortedrine |
| Kinocortine | Psychoglutal |
| *Dextroamfetamina* | |
| Dexedrine | — |
| *Metamfetamina* | |
| d-Dezoxiefedrina | Pervitin |
| Desoxyn | Tonedron |
| Metamin | — |
| *Etilamfetamina* | |
| Adiparthrol | — |
| *Fentermina* | |
| Fastin | Mirapront |
| Ionamin | Wilpo |
| Linyl | — |
| *Clorfentermina* | |
| Avical | Pre-Sate |
| Lucofene | — |
| *Fenfluramina* | |
| Ponderal | Pondimin |
| *Benzfetamina* | |
| Didrex | Inappetil |
| *Fenmetrazina* | |
| Preludin | Préludine |

*(Continuare tabel 16—1)*

| | |
|---|---|
| | *Fendimetrazina* |
| Cafilon | Plegine |
| | *Dietilpropion* |
| — | — |
| | *Metilfenidat* |
| Ritalin | — |
| | *Tranilciclopromina* |
| — | — |
| | *Amfepramona* |
| Anorex | Natorexic |
| Derfon | Regenon |
| Dietilpropionă | Tenuate |
| Effilone | Tepanil |
| Magrene | Silutin |
| Modular | Sinapet |
| | *Metamfepramona* |
| — | — |
| | *Clortermina* |
| Voranil | — |
| | *Mazindol* |
| Sanorex | — |
| | *Pemolina* |
| Cylert | — |
| | *Levofacetoperan* |
| Lidepram | — |
| | *Furfenorex* |
| Frugalan | — |
| | *Fenproporex* |
| Perphoxène | — |

nele sînt amine simpaticomimetice, cu efecte stimulante mai mult centrale decît periferice. Din punct de vedere al structurii chimice, ele sînt derivați de feniizopropilamină. Reprezentantul principal al medicamentelor din acest grup este amfetamina (fig. 16—1), folosit sub formă racemică (Benzedrina) sau sub formă de izomer dextrogir, respectiv dextroamfetamina (Dexedrine). Dintre derivații de amfetamină, cel mai des folosiți în practica medicală sînt: meta-amfetamina (fig. 16—2), fentermina (fig. 16—3), clorfentermina (fig. 16—4), fenfluramina (fig. 16—5) și benzfetamina (fig. 16—6). Anorexigenele centrale sînt, de asemenea, amine simpaticomimetice; o parte

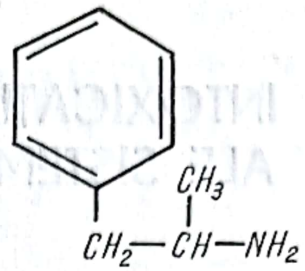

*Fig. 16—1* — Amfetamina.

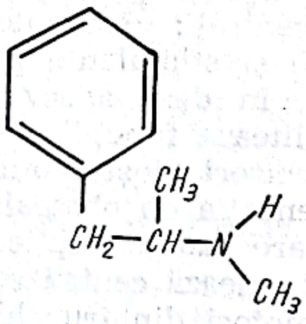

*Fig. 16—2.* Metamfetamina.

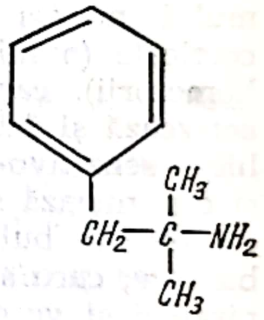

*Fig. 16—3* — Fentermina.

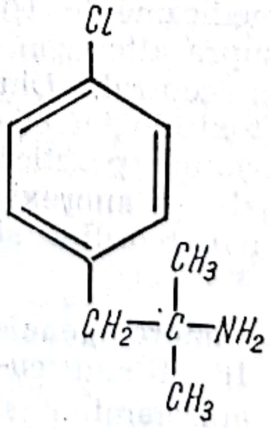

*Fig. 16—4* — C orfentermina.

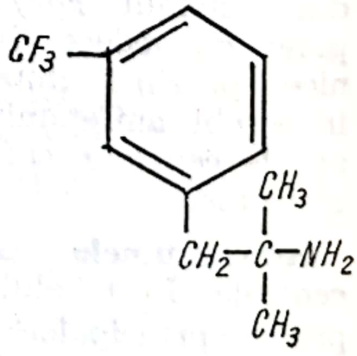

*Fig. 16—5* — Fenfluramina.

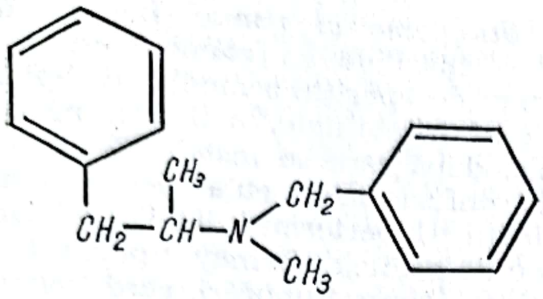

*Fig. 16—6.— Benzfetamina.*

din ele, derivaţi de amfetamine, au toxicitate relativ mai mică. Amfetaminele şi anorexigenele centrale se prescriu în tratamentul obezităţii, în stările hiperkinetice la copii şi în narcolepsie. Amfetamina şi derivaţii mai sînt folosiţi pentru creşterea randamentului psihomotor. Ele acţionează indirect, prin intermediul catecolaminelor endogene, respectiv prin eliberarea acestora, dar şi prin alte mecanisme, încă necunoscute. Amfetaminele produc stare de euforie, iar abuzul de aceste substanţe este urmat de fenomenul de toleranţă şi farmacodependenţă, neajuns care stă în preocupările farmacologilor şi clinicienilor.

*Metabolism, toxicitate.* Amfetaminele se absorb repede pe cale digestivă, cînd sînt folosite sub formă de săruri solubile, ca sulfaţi şi fosfaţi. Se distribuie în toate ţesuturile, dar se concentrează îndeosebi în rinichi, plămîni şi creier (Maikel şi colab., 1969). După ingestia unei doze de amfetamină, efectele farmacologice ale drogului asupra sistemului nervos central apar la numai 30 min. şi durează cîteva ore. Amfetamina traversează uşor bariera hematoencefalică. Concentraţiile plasmatice ale amfetaminei, după administrarea intravenoasă a unei doze terapeutice, variază în funcţie de pH-ul urinar. Acidifierea urinii creşte *clearance*-ul renal al amfetaminei prin scăderea retroresorbţiei drogului (Beckett şi colab., 1969). Astfel, perioada de înjumătăţire a concentraţiei serice a amfetaminei este de 16—30 de ore, cînd urina este alcalină, şi de numai 8—10 ore, cînd urina este acidă (Jonsson şi colab., 1971). În ser, amfetamina circulă legată de proteine, în proporţie de numai 16%. Eliminarea amfetaminei nebiotransformate variază de asemenea în funcţie de modificările pH-ului urinar. În prezenţa urinii acidifiate, aproximativ 60% dintr-o doză de izomer dextrogir de amfetamină se elimină ca atare, nemetabolizat, în interval de 48 de ore ; în schimb, în urina alcalină, procentul de amfetamină nemetabolizată scade pînă la 5—7%. Această eliminare a amfetaminei în funcţie de pH-ul urinar este importantă pentru practica terapeutică. Cantităţi neglijabile de amfetamină se mai elimină prin salivă şi sudoare. Amfetamina este biotransformată la nivelul microzomilor hepatici — în special prin mecanisme de oxidare. Din biodegradarea amfetaminei apar, ca metaboliţi ce se elimină prin urină, derivaţi parahidroxilaţi, acid benzoic şi fenilacetonă, aceştia din urmă fiind glucuronoconjugaţi la acid hipuric. S-a presupus că metaboliţii beta-hidroxilaţi (p-hidroxiamfetamina şi p-hidroxinorefedrina) sînt „produşi pseudoneurotransmiţători“ (Breese şi colab., 1970). Nu se ştie dacă aceşti metaboliţi au vreo importanţă în acţiunile farmacologice ale amfetaminei. Mecanismul molecular de acţiune a amfetaminelor este încă necunoscut. Toxicitatea amfetaminelor adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trate în doze terapeutice se manifestă prin numeroase reacții adverse (Edison, 1971 ; Cohen, 1975). În primul rînd, amfetaminele generează fenomenul de toleranță (dozele folosite cresc progresiv pînă la 1 000 mg/zi) și de dependență psihologică față de drog. Întreruperea aportului de amfetamine produce variate tulburări neurologice și psihice, cu tendință la suicid. Bolnavii care folosesc aceste droguri în doze mari, prezintă fenomene tipice de psihoză ca irascibilitate, interpretativitate cu deformarea realității, tulburări ale judecății logice — ideație paralogică, paranoidă și halucinații. În ciuda acestor tulburări, senzoriul rămîne clar, iar subiectul este în aparență normal. Majoritatea celor care abuzează de amfetamine prezintă tulburări nervoase, neurovegetative și psihice (Connell, 1966) : neliniște ; debit verbal crescut, euforie, iritabilitate, stare de tensiune psihoemoțională și de neliniște ; tulburări de vorbire ; ataxie ; tahicardie, uscăciunea mucoasei bucale, reflexe vii, dilatarea pupilelor cu hiporeactivitatea reflexului fotomotor, creșterea presiunii pulsului, tremor fin al extremităților ; aritmii cardiace ; nistagmus ; scădere ponderală. Bolnavii se plîng de dureri de cap, greață și insomnii. În formele severe, apare respirația superficială și hipotensiunea arterială. Numai rareori fenomenele toxice enumerate pot să apară la doze mici, de numai 10—30 mg, cu condiția ca drogul să fie administrat intravenos. Doza toxică letală de sulfat de dextroamfetamină este estimată la 20—25 mg/kg, iar la animalele de experiență, la 10—85 mg/kg. La copii, doza letală este mult mai mică, fiind comunicate cazuri fatale la numai 5 mg/kg.

*Simptome și semne.* Ingestia de doze mari de amfetamină este urmată de apariția semnelor de agitație și iritabilitate, neliniște, insomnie, după care se instalează o stare de confuzie acută, cu anxietate, halucinații, hipertermie, idei suicidare sau de homicid. Bolnavul prezintă în același timp tulburări cardiovasculare ca : aritmii, dureri anginoase, hipotensiune sau hipertensiune arterială. Tulburările gastrointestinale, aproape constante, sînt reprezentate de uscăciunea mucoasei bucale, grețuri, vărsături și dureri abdominale. Uneori se instalează coma convulsivă, urmată de moarte. Simptomatologia este legată de doză numai la subiecții care nu au folosit anterior amfetamine, ingestia accidentală sau voluntară a unei doze de 30 mg putînd determina o intoxicație severă. La bolnavii care au abuzat anterior de amfetamine, simptomatologia poate lipsi chiar după absorbția unei doze de 50 mg. Sînt citate cazuri de autoadministrare intravenoasă a unor doze pînă la 1 500 mg, care a dus la intoxciații fără evoluție fatală (Ellinwood, 1976). Dozele subletale provoacă o simptomatologie caracterizată prin : amețeli, tremor, iritabilitate, confuzie, impulsivitate, halucinații auditive și vizuale, stare de panică, cefalee, roșeața pielii, dureri toracice, palpitații, aritmii cardiace, hipertensiune arterială, grețuri, vărsături, crampe abdominale și sudorație excesivă. Ingestia sau administrarea intravenoasă de doze letale este urmată de simptomatologia enumerată, la care se adaugă hiperpirexie, convulsii, acidoză sistemică și, în final, șoc și moarte. Este de reținut, că moartea prin intoxicație cu amfetamină este provocată de regulă de hipertermie, șoc și convulsii. Temperatura mediului în-

Scanned with OKEN Scanner

conjurător şi efortul fizic cresc indicele de letalitate, fenomen observat la cicliştii sau atleţii, care, înainte de competiţie, ingerează doze moderate de amfetamină (50—60 mg), în zilele călduroase de vară. Intoxicaţia cu amfetamină predispune la accidente vasculare cerebrale. Tabloul clinic cel mai frecvent întîlnit în intoxicaţia cu meta-amfetamină constă din euforie, halucinaţii, impulsivitate, midriază şi transpiraţii. Hipertensiunea arterială, aritmiile cardiace şi hiperpirexia sînt frecvente (Espelin şi Done, 1968). În cazurile fatale, starea de anxietate extremă este urmată de convulsie, comă şi moarte prin aritmii cardiace sau hemoragii intracraniene (Kalant şi Kalant, 1975). De asemenea, au fost descrise cazuri care au evoluat cu insuficienţă renală şi fibrinoliză (Ginsberg şi colab., 1970), mecanismul lor fiziopatologic fiind strîns legat de hiperpirexia determinată de intoxicaţia cu amfetamină. Tabloul clinic al intoxicaţiei acute cu substanţe anorexigene centrale se caracterizează prin semne neuropsihice, cardiovasculare, respiratorii, digestive şi semne generale (Jouglard şi colab., 1979). Semnele neuropsihice constau în principal din insomnie, agitaţie psihomotorie, obnubilare şi delir. Agitaţia se însoţeşte de tremurături ale extremităţilor, mişcări spontane şi uneori de convulsii, mai ales, la copii. Unii bolnavi prezintă tulburări de sensibilitate, şi anume parestezii în extremităţi. Reflexele osteotendinoase sînt vii. Se constată hipertonie musculară şi midriază, cu reflex fotomotor prezent. Bolnavii se plîng de palpitaţii, dureri precordiale, senzaţie de rău, manifestări care se însoţesc de tahicardie sinusală, creşterea tensiunii arteriale şi uneori de tulburări de ritm, ca extrasistole ventriculare. Polipneea este frecventă, iar în unele forme severe există riscul de apnee spasmodică. Mai rar, bolnavii prezintă greţuri, vărsături şi dureri abdominale vagi. Uscăciunea mucoasei bucale este un semn constant prezent în intoxicaţia cu anorexigene centrale. Frecvent, bolnavii prezintă hipertermie moderată, care se însoţeşte de hipersudoraţie şi de roşeaţa pielii. Examenele paraclinice pun în evidenţă în unele cazuri hiperglicemie, hipokaliemie, modificări ale electrocardiogramei (tahicardie sinusală, tulburări de ritm, modificări de ST şi T). La copii, supradozajul de amfetamine produce o simptomatologie foarte asemănătoare cu cea a adultului, ca urmare a intensificării efectelor farmacologice centrale şi periferice ale amfetaminelor (Baldessarini, 1972) : agitaţie, iritabilitate, tremor, ataxie, febră, confuzie, delir, aritmii, hipertensiune urmată de hipotensiune şi şoc. Moartea este deseori precedată de convulsii şi comă, la care se asociază hipertensiune arterială, hiperpirexie şi microhemoragie intracraniană (Zalis şi colab., 1967).

*Tratamentul.* Măsurile terapeutice constau în provocarea de vărsături (p. 99), spălătură gastrică (p. 101), diureză osmotică (p. 106), tratamentul convulsiilor (p. 180), agitaţiei psihomotorii (p. 184), şocului (p. 155), insuficienţei respiratorii acute (p. 142) şi hiperpirexiei. Pentru fenomenele nervoase şi psihice a fost recomandată clorpromazina (Espelin şi Done, 1968), haloperidolul şi propranololul (Davis şi colab., 1974). După Gary şi colab. (1978), droperidolul antagonizează efectele stimulante centrale ale amfetaminei, bolnavii devenind indiferenţi la stimulii externi, liniştiţi şi cooperanţi. Ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrarea de droperidol şi diureza forţată acidă s-au dovedit deosebit de eficace în intoxicaţia cu meta-amfetamină. Droperidolul, în doze echipotente, este de 30 de ori mai puţin toxic decît haloperidolul şi de 300 de ori mai puţin toxic decît clorpromazina. Droperidolul se administrează intravenos lent, în doză de 0,1 mg/kg. El trebuie mînuit numai de medicul experimentat, deoarece poate produce hipotensiune acută şi deprimarea respiraţiei. Acest drog blochează acţiunea amfetaminelor la nivelul receptorilor catecolaminici, avînd efecte favorabile şi asupra hipertermiei. Odată instalată, hipertermia trebuie tratată viguros, deoarece ea poate creşte foarte rapid, fiind responsabilă în unele cazuri de moartea bolnavului. Se folosesc întîi împachetările umede şi reci, iar la nevoie, submersia în apă rece sau împachetări cu mici bucăţele de gheaţă. Pentru prevenirea şi combaterea tremurăturilor provocate de aceste proceduri, ca şi pentru calmarea bolnavului, se foloseşte torazina, intramuscular sau intravenos, în doze de 25—50 mg, sub controlul strict al tensiunii arteriale. Torazina se utilizează pentru efectele ei asupra mecanismelor de neurotransmisie : prin intermediul norepinefrinei şi dopaminei, drogul reduce acţiunile noradrenergice periferice ale amfetaminelor. Convulsiile care însoţesc deseori hipertermia se tratează prin administrarea intravenoasă de diazepam, în doză iniţială de 5—20 mg, injectată într-un minut, care se repetă la nevoie, la intervale de 15—20 min. Se mai poate administra difenilhidantoină (Dilantin), intravenos, 150—200 mg. Manifestările psihotice ale intoxicaţiei cu amfetamină se tratează prin administrarea de haloperidol, care reprezintă medicamentul de elecţie în aceste cazuri. Folosirea barbituricelor în scop sedativ trebuie evitată, în afara cazurilor în care bolnavii abuzau anterior atît de amfetamine, cît şi de barbiturice. Hipertensiunea arterială se tratează cu blocanţi ai receptorilor alfa-adrenergici, ca fenoxibenzamina (Dibenzyline), administrată intravenos lent, în doză de 10—30 mg sau de fentolamină (Regitine), intravenos, în doză de 5 mg, care se repetă la nevoie.

**Cafeina.** Cafeina (fig. 16—7) este un alcaloid care se găseşte în boabele de cafea *(Coffea arabica)*, în frunzele de ceai chinezesc *(Thea sinensis)* şi în boabele de cacao *(Theobroma cacao)*, alături de alte două xantine folosite în terapeutică, şi anume teofilina (fig. 16—8) şi teobromina (fig. 16—9). Concentraţia cafeinei în boabele de cafea este de 0,7—2%, iar în frunzele de ceai, 2% (Goodman şi Gilman, 1970). O ceaşcă

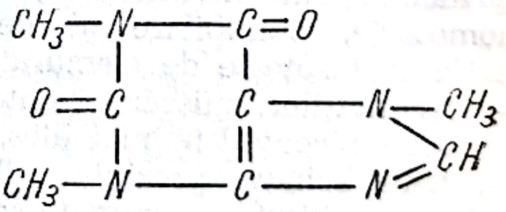

*Fig. 16—7 — Cafeina*

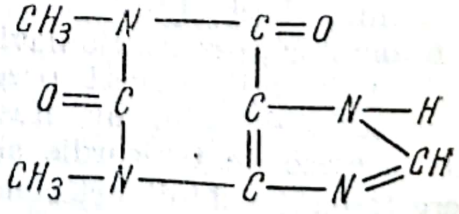

*Fig. 16—8 — Teofilina.*

obișnuită de cafea conține 100—150 mg de cafeină, doză apropiată de cea terapeutică. Cafeina este un puternic stimulant cortical. După ingestia unei doze de 150—250 mg cafeină (1—2 cești de cafea), efectele acesteia se exercită mai ales asupra cortexului senzorial : percepțiile se fac mai rapid, asociațiile de idei sînt facilitate, senzația de oboseală fizică și intelectuală dispare, iar performanța fizică crește. Stimularea psihică poate dura 6—8 ore. După ingestia unor doze mai mari de cafeină, efectele farmacologice ale drogului se extind și asupra cortexului motor, precum și asupra bulbului și măduvei spinării, ceea ce explică unele tulburări motorii.

*Metabolism, toxicitate.* Deși este puțin solubilă în apă (numai 2%), cafeina se absoarbe pe cale digestivă și difuzează în toate țesuturile. Este metabolizată în special în ficat, prin demetilare și oxidare. Dozele mari de cafeină, de 1 g și peste, sînt întotdeauna urmate de fenomene toxice, care se exprimă prin : insomnie, anxietate, tremurături, tahicardie, aritmii, acufene. La animalul de experiență, administrarea de doze mari de cafeină este urmată de convulsii epileptiforme. Doza letală la om ar fi de cca 10 g (Goodman și Gilman, 1970). Unul din bolnavii noștri, care a ingerat în scop de suicid 1 kg de cafea, preparată în 2 litri de apă, a supraviețuit. Ippen și Kölmel (1977) comunică un caz de intoxicație cu cafeină absorbită per cutan. Era vorba de un tînăr de 23 de ani, cu psoriazis, care și-a aplicat extern un preparat ce conținea 30 g de cafeină.

*Simptome și semne.* Ingestia unor doze mari de cafeină natriubenzoică sau unor cantități mari de cafea, în scop suicidar, produce : grețuri, vărsături, dureri epigastrice, amețeli, vîjîituri în urechi, tulburări vizuale (mioză, reducerea cîmpului vizual, ambliopie, diplopie și fotofobie). La aceste simptome și semne se mai adaugă cefalee și, mai rar, halucinații și delir. Majoritatea bolnavilor se plîng de palpitații și senzație de constricție toracică. Unul din bolnavii noștri, un bărbat în vîrstă de 25 de ani, care a ingerat în scop de suicid 1 kg de cafea, a prezentat modificări ale electrocardiogramei, și anume aritmie extrasistolică supraventriculară și modificări de fază terminală : subdenivelări de ST și negativări ale undei T în toate derivațiile precordiale. Revenirea la normal a undelor T și a segmentului ST a avut loc în decurs de 10 zile. În formele severe de intoxicație cu cafeină, apar trismusul și convulsiile epileptiforme. Copiii sînt mai sensibili la acțiunea toxică a cafeinei.

*Tratamentul* este nespecific. Se practică spălătura gastrică (p. 101), se aplică diureza forțată (p. 106) și se combat convulsiile prin administrarea de diazepam sau fenobarbital (p. 180).

**Teofilina.** Ca și cafeina și teobromina, teofilina (fig. 16—8) este un derivat metilat al xantinei. Se prezintă sub formă de cristale incolore, inodore, cu gust ușor amărui, foarte

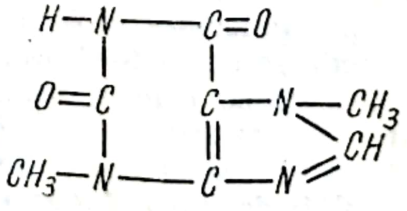

*Fig. 16—9 — Teobromina.*

puțin solubile în apă (1/200). Are proprietăți de acid slab. Medicamentul folosit în terapeutică, și anume aminofilina (Miofilin), conține 75% teofilină sintetică. Aminofilina este un derivat hidrosolubil, realizat cu ajutorul etilendiaminei. Teofilina stimulează sistemul nervos central, acționează asupra rinichiului, provocînd creșterea diurezei, asupra miocardului, producînd creșterea forței de contracție, și asupra musculaturii netede (în special bronșice), pe care o relaxează. Spre deosebire de cafeină, teofilina stimulează mai puțin intens sistemul nervos central, dar efectele ei asupra musculaturii bronșice sînt mult mai intense decît ale cafeinei. Ca și cafeina, teofilina are acțiune constrictivă discretă asupra vaselor cerebrale, reducînd fluxul sanguin cerebral și scăzînd presiunea lichidului cefalorahidian, fapt care explică efectul salutar asupra cefaleei la bolnavii hipertensivi. În condiții experimentale, fluxul sanguin cerebral scade cu 50% după administrarea intravenoasă a teofilinei.

*Metabolism, toxicitate.* Teofilina se absoarbe atît pe cale intestinală (cînd este administrată pe cale orală), cît și prin mucoasa rectală (cînd se administrează ca supozitoare). La adult, calea curentă de administrare și cea mai eficace este cea intravenoasă. Între calea de administrare și concentrația plasmatică a teofilinei există un raport bine stabilit (Isaksson, 1962). După administrarea orală, concentrația plasmatică a teofilinei atinge maximum la 1 oră, apoi descrește progresiv, înjumătățindu-se după 4—5 ore. După administrarea pe cale rectală, concentrația plasmatică atinge maximum la 3—4 ore și descrește lent, în așa fel încît după 6 ore ea reprezintă 80% din concentrația inițială. După administrarea intravenoasă, concentrația maximă care se realizează la sfîrșitul injectării descrește progresiv, atingînd jumătate din cea inițială după 2 ore de la injecție. Datele mai recente cu privire la timpul de înjumătățire a concentrațiilor plasmatice ale teofilinei sînt oarecum diferite. Astfel, după Nicholson și Chick (1973), perioada de înjumătățire este mai mică de 8 ore, dar la un bolnav, ea s-a prelungit la 14 ore. Alți autori (Jacobs și Senior, 1974) au constatat la un bolnav perioada de înjumătățire de 28 de ore, la doze terapeutice obișnuite. Aceste deosebiri ale valorii timpului de înjumătățire depind probabil de capacitatea ficatului de a metaboliza teofilina. Concentrația plasmatică terapeutică optimă pentru obținerea efectului bronhodilatator, în caz de bronhospasm, este de 20—40 micrograme/ml plasmă. Depășirea acestei concentrații poate fi urmată de fenomene toxice. Teofilina este biotransformată în special în ficat. Principalii produși de metabolizare sînt : acidul dimetiluric, acidul metiluric și metilxantina (Cornish și Cristman, 1959). Cele mai importante enzime microzomale care participă la biodegradarea teofilinei sînt citocromul $P_{450}$ și o reductază NADPH-dependentă, la care se adaugă și fosfatidilcolina (Lu și colab., 1973). Activitatea citocromului $P_{450}$ este crescută de diferite droguri, printre care fenobarbitalul, prin fenomenul de inducție enzimatică. Numai o mică parte din teofilină este eliminată ca atare prin urină (10%). Aproximativ 30—40% dintr-o doză este transformată în creatinină, prin transmetilare. Toxicitatea teofilinei este strîns legată de doza ingerată sau administrată intravenos și de concentrația plas-

Scanned with OKEN Scanner

matică a acesteia. Astfel, la concentrații plasmatice mai mari de 20 micrograme/ml, bolnavii prezintă grețuri și vărsături. Concentrații mai mari de 50 micrograme/ml se însoțesc frecvent de convulsii, hipotensiune arterială și tahiaritmii (Jacobs și colab., 1976 ; Zwillich și colab., 1975). În literatura de specialitate a fost comunicat un caz, un bărbat în vîrstă de 72 de ani, cu bronhopneumopatie obstructivă cronică severă și funcție hepatică normală, care a prezentat convulsii, cînd concentrația serică a teofilinei a atins 86 micrograme/ml. În ziua precedentă accesului convulsiv, bolnavul primise 960 mg de teofilină (17,5 mg/kg) pe cale orală, cîte 240 mg la intervale de 6 ore. Abia după 28 de ore de la întreruperea administrării drogului, concentrația plasmatică a scăzut la jumătate (Jacobs și Senior, 1974). Alți autori (Zwillich și colab., 1975) au comunicat 8 cazuri de pacienți care prezentaseră crize epileptice de *grand mal* în timpul terapiei intravenoase cu teofilină. Concentrația medie în ser la bolnavii studiați a fost de 53 ± 4,8 micrograme/ml. Rezultă deci necesitatea monitorizării concentrației plasmatice a teofilinei, cînd drogul este administrat intravenos și chiar pe cale orală, la bolnavii cu insuficiență cardiacă, leziuni hepatice și renale, la care *clearance*-ul teofilinei este redus. Exprimarea toxicității teofilinei prin convulsii este mai frecventă la copil și mai rară la adult, la care predomină tulburările gastrointestinale și cele cardiace (White și Daeschner, 1956 ; McKee și Haggerty, 1957 ; Jenne și colab., 1972 ; Nicholson și Chick, 1973). În ceea ce privește dozele toxice la copil, acestea sînt dificil de precizat (Lanza, 1971). În literatura de specialitate, sînt comunicate cazuri mortale la doză unică de numai 14 mg/kg și cazuri în care teofilina a fost perfect suportată, la doza de 100 mg/kg/24 de ore). Se consideră că determinarea concentrației plasmatice este metoda ideală pentru stabilirea dozelor toxice și a celor letale (Richards și Patrick, 1965). Oricum, o doză unică de 15 mg/kg sau o doză totală de 20 mg/kg/24 de ore sînt doze toxice în tratamentele intempestive efectuate la copii.

*Simptome și semne.* Intoxicația cu teofilină se întîlnește mai frecvent la copii decît la adulți. La aceștia din urmă poate surveni moartea subită, chiar la administrarea unei doze terapeutice, dacă injectarea se face rapid. La copil, intoxicația cu teofilină este de obicei accidentală sau consecința unei erori terapeutice. Primele semne de intoxicație apar la aproximativ o oră de la ingestia drogului sau la 4—6 ore după administrarea rectală. Primele semne constau în vărsături, hiperexcitabilitate, logoree și confuzie. Urmează apoi convulsiile, întîi la intervale mari, apoi subintrante, rebele la tratament, cu aspect de ***grand mal***. Examenul obiectiv pune în evidență hiperreflectivitate, pupile miotice sau midriatice, modificări ale fundului de ochi (dilatație venoasă), semne de tetanie (mînă de mamoș, semnul Trousseau), febră, tahicardie, deshidratare. În cazurile severe, vărsăturile pot fi hemoragice, iar tensiunea arterială se prăbușește. Intoxicația acută la copil poate evolua și cu tulburări biologice, printre care hiperleucocitoză cu polinucleoză ; albuminurie, hiperkaliemie, hiperazotemie (în caz de leziuni renale) ; creșterea transaminazelor serice (cînd se produc leziuni hepatice). Hipertermia, starea de șoc, anuria, hematemeza, starea de mal convulsiv, creșterea

transaminazelor serice și dilatația venoasă a fundului de ochi sînt semne de prognostic grav. La adult, intoxicația acută cu miofilină se manifestă printr-o simptomatologie relativ asemănătoare. Ehlers și colab. (1978) comunică un caz — o femeie în vîrstă de 48 de ani, care a ingerat 50 de tablete a 200 mg de aminofilină (10 g de aminofilină conținînd 8,5 g de teofilină) —, la care simptomatologia a constat în esență în letargie, stare de șoc, aritmii cardiace, stop respirator și cardiac. Determinarea concentrației plasmatice a teofilinei a arătat valori de 170 mg/ml. Bolnavul a fost salvat prin terapie intensivă și hemoperfuzie, dar a rămas cu sechele neurologice și psihice, ca urmare a hipoxiei cerebrale din cursul evoluției.

*Tratament.* În intoxicația prin ingestie, spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat (p. 76) trebuie aplicată cît mai repede posibil, iar în cazul cînd nu dispunem de condiții de efectuare a acesteia, administrăm bolnavului lichide per os și-i provocăm vărsături (p. 99). Pentru grăbirea eliminării toxicului, se instituie diureza osmotică neutră (p. 106). În cazurile severe, la copil, se aplică dializa peritoneală (cu rezultate puțin satisfăcătoare), iar la adulți, hemodializa (Levy și colab., 1977) sau hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat (Ehlers și colab., 1978). De la caz la caz, se tratează șocul (p. 155), convulsiile (p. 180) și hipertermia. Administrarea efedrinei este contraindicată, deoarece accentuează tulburările de ritm. Acestea din urmă se remit pe măsura eliminării toxicului din organism.

**Stricnina** este alcaloidul principal din semințele de *Strychnos nux vomica*. Se folosește astăzi mai puțin în terapeutică și mai mult ca pesticid, în combaterea rozătoarelor și a lupilor (pilule de 0,05 și 0,10 g). Stricnina este un stimulant al reflectivității medulare. În doze mari, acțiunea ei se extinde și asupra altor zone ale sistemului nervos central.

*Metabolism, toxicitate.* Stricnina se absoarbe cu ușurință din tractul gastrointestinal și din regiunile unde a fost injectată. În sînge, este transportată atît de plasmă, cît și de eritrocite. Stricnina părăsește repede sîngele, difuzînd în toate organele. Concentrația drogului în sistemul nervos central nu este mai mare decît în celelalte organe. Este biotransformată la nivelul microzomilor hepatici, în proporție de 80% ; restul de 20% se elimină nemodificată prin urină. Viteza de metabolizare a stricninei este destul de mare, în așa fel încît administrarea a două doze letale în decurs de 24 de ore nu este urmată de semne de toxicitate sau de efecte cumulative (Goodman și Gilman, 1970). Dozele subtoxice nu au efect și nu au fost descrise cazuri de intoxicație cronică. Toxicitatea stricninei derivă din acțiunea ei asupra neuronilor intercalari ai măduvei spinării, cărora le crește excitabilitatea. Doza toxică orală de stricnină este de 20—50 mg, iar cea parenterală (injecții hipodermice), de 30 mg. Pentru copii, o doză de 5 mg poate fi fatală (Popa, 1978).

*Simptome și semne.* Tabloul clinic al intoxicației cu stricnină este dominat de tulburări neuromusculare caracteristice, în special de contractura tetanică a musculaturii striate. Primele semne de intoxicație constau în apariția de contracturi ale mușchilor gîtului și feței, urmată de creșterea activității reflexe : reacții motorii violente la stimuli senzitivi

Scanned with OKEN Scanner

slabi, la început cu caracter coordonat ; tresăriri musculare spontane, la început intermitente, apoi cu caracter tetanic. Convulsiile din intoxicaţia cu stricnină au un caracter special (Banciu şi Oardă, 1964) : contracţiile sînt la început intermitente ca după cîteva secunde să apară contracţiile tetanice, care cuprind toţi muşchii simetrici. Corpul este arcuit în hiperextensie (opistotonus), membrele inferioare sînt în adducţie şi extensie, iar picioarele sînt în rotaţie internă. Membrele superioare pot fi puternic flectate deasupra toracelui sau în extensie rigidă. Pumnii sînt strînşi şi maxilarele sînt încleştate (trismus), iar contracţia puternică a musculaturii feţei produce un rînjet hidos *(risus sardonicus)*. Contracţia diafragmei, a musculaturii toracice şi abdominale determină oprirea mişcărilor respiratorii, cu apariţia cianozei, datorită insuficienţei respiratorii acute. Pupilele sînt de regulă midriatice iar globii oculari, uşor exoftalmici. În timpul acceselor convulsive, starea de conştienţă este păstrată, bolnavul percepe dureri foarte intense, provocate de contracţia musculară violentă. Durata convulsiilor este de aproximativ un minut. Cînd acestea se prelungesc peste un minut, bolnavul intră în comă, datorită apneei şi anoxiei cerebrale (asfixie). Moartea poate surveni prin asfixie, după primul acces, dacă acesta se prelungeşte, sau după mai multe accese, care survin la intervale de 10—15 min. Evoluţia şi prognosticul intoxicaţiei cu stricnină s-au îmbunătăţit mult, datorită terapiei intensive moderne, respectiv administrării de miorelaxante, intubaţiei traheale şi ventilaţiei mecanice.

*Tratamentul* constă în curarizare, intubaţie traheală şi ventilaţie mecanică, după care se efectuează spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat şi se administrează purgativ salin pe sonda nazogastrică. Pînă la internarea într-un serviciu de terapie intensivă, se încearcă controlul convulsiilor cu diazepam injectat intravenos (Jackson şi colab., 1971), fenobarbital intramuscular sau barbiturice cu durată scurtă de acţiune, intravenos (p. 180). Pentru grăbirea eliminării toxicului se aplică diureza osmotică forţată (p. 106). În rest, terapia este simptomatică.

## Bibliografie


BALDESSARINI, R. J. — *Pediatrics*, 1972, 49, 694.

BANCIU, D., OARDA, M. — Intoxicaţiile acute, Edit. medicală, Bucureşti, 1964.

BECKETT, A. H. şi colab. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21, 251.

BREESE, G. R. şi colab. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1970, 38, 537.

COHEN, S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 231, 414.

CONNELL, PH. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 196, 718.

CORNISH, H. H., CHRISTMAN, A. A. — *J. biol. Chem.*, 1959, 228, 315.

DAVIS, W. M. şi colab. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1974, 29, 397.

EDISON, G. R. — *Ann. intern. Med.*, 1971, 74, 605.

EHLERS, S. M. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 240, 474.

ELLINWOOD, E. H. jr. — În : Acute Drug Abuse Emergencies, sub red. Bourne, P. G., Academic Press Inc., New York, 1976.

ESPELIN, D. E., DONE, A. K. — *New. Engl. J. Med.*, 1968, 278, 1 361.

GARY, N. E., SAIDI, P. — *Amer. J. Med.*, 1978, 64, 537.

GINSBERG, M. D. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 81.

GOODMAN, L. S., GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a IV-a, The MacMillan Co. Ltd., Londra, 1970.

IPPEN, J., KÖLMEL, K. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1977, 102, 1 851.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU DIGITALICE ŞI ANTIARITMICE

## Digitalicele

Termenul de „digitalice" se referă la un număr important de glicozizi steroidici naturali şi la unii derivaţi ai acestora care au efecte farmacologice benefice şi toxice asupra inimii. Sursa principală a acestor droguri este reprezentată de următoarele specii de plante : *Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Strophantus gratus, Strophantus kombé, Urgineea maritima* sau *indica (Scilla maritima).* În frunzele de *Digitalis lanata* se găsesc trei glicozizi naturali, şi anume lanatozizii A, B şi C. Lanatozizii A şi B se găsesc şi în frunzele de *Digitalis purpurea.* Fiecare din glicozizii cardiotonici conţine nucleul steroidic, la care se ataşează un nucleu lactonic, la nivelul carbonului $C_{17}$, nucleu esenţial pentru activitatea cardiacă. În figura 17—1 este redată structura chimică a lanatozidului A. După cum se vede, la hidroxilul de la nivelul carbonului $C_3$ este ataşată, prin intermediul unei serii de legături glicozidice, o secvenţă de zaharuri, care influenţează proprietăţile fizice ale compusului. Sistemul steroid-lactonă, eliberat de zaharuri prin hidroliză (fig. 17—2), poartă numele de aglicon sau genină. Agliconii obţinuţi din *Digitalis purpurea* şi *Digitalis lanata* sînt : gitaligenina (fig. 17—3), digitoxigenina (fig. 17—4), gitoxigenina (fig. 17—5) şi digoxigenina (fig. 17—6). În terapeutică se folosesc atît glicozizii digitalici A, B şi C, cît mai ales, produşii lor de hidroliză (fig. 17—2). Lanatozizii A şi B se găsesc în preparatul galenic reprezentat de pulberea de foi de

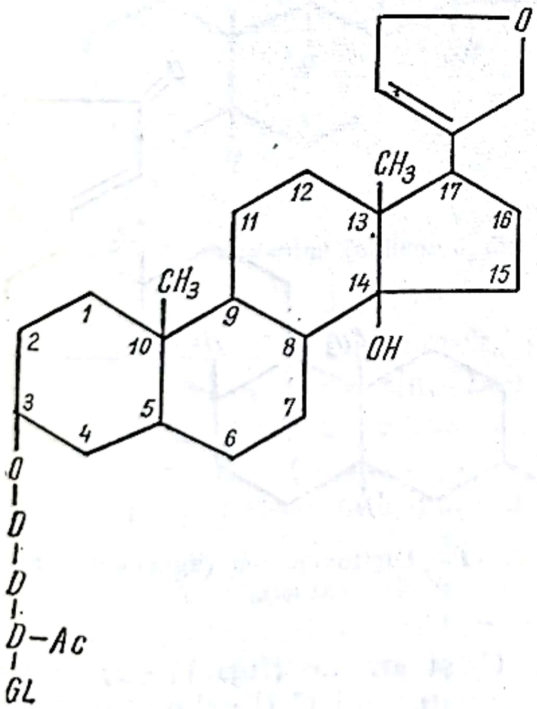


*Fig. 17—1* — Structura chimică a lanatosidului A : *D* — digitoxoză, o deoxihexoză ; *GL* — glucoză ; *Ac* — acetil.

| Sursa botanică Glucozidul nativ | *Digitalis purpurea* | | *Digitalis lanata* | |
|---|---|---|---|---|
| | ? | Lanatozid A | Lanatozid B | Lanatozid C |
| | Îndepărtarea unui acetil prin hidroliză alcalină | | | |
| | ? | Deslanozid A * | Deslanozid B* | Deslanozid C |
| | Îndepărtarea unei molecule de glucoză prin hidroliză enzimatică | | | |
| Glicozidul purificat | Gitalina | Digitoxina | Gitoxina | Digoxina |
| | Îndepărtarea a 3 deoxihexoze prin hidroliză acidă | | | |
| Agliconul sau Genina | Gitaligenina | Digitoxigenina | Gitoxigenina | Digoxigenina |

*Fig. 17—2* — Principalii glicozizi digitalici folosiţi în terapeutică şi modul de obţinere a acestora. Prepararea gitaligeninei se face prin îndepărtarea a două digitoxoze. Lanatozizii A şi B nu prezintă importanţă clinică (după Meyers şi colab. 1974).

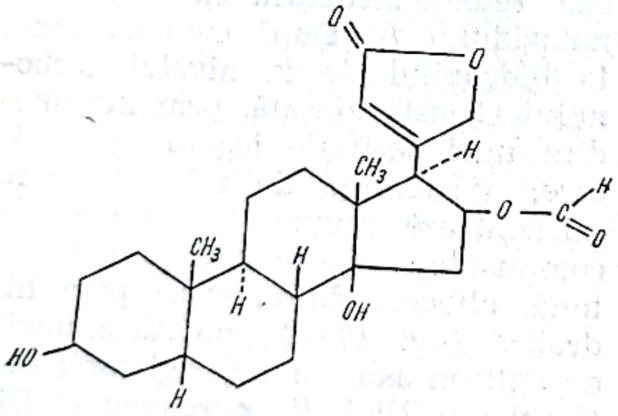


*Fig. 17—3* — Gitaligenina (agliconul gitalinei).

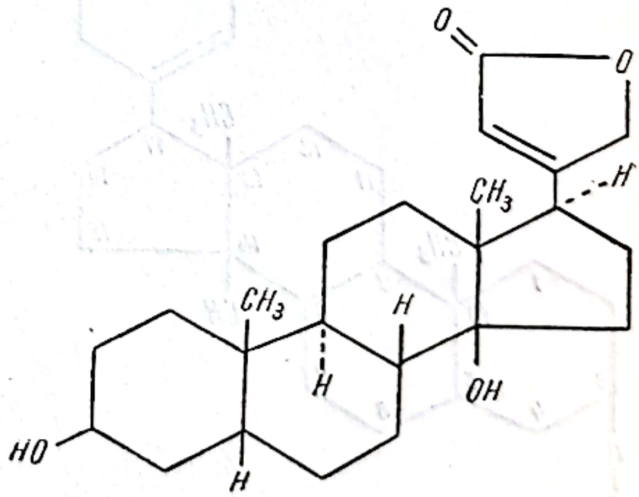


*Fig. 17—4* — Digitoxigenina (agliconul digitoxinei).

digitală (Digitalis), iar lanatozidul C, extras din frunzele de *Digitalis lanata,* se foloseşte izolat, ca atare, sub numele de Lanatosid C (Lanatosid C, Cedilanid, Isolanid). În terapeutică se folosesc glicozizii purificaţi, care rezultă din hidroliza lanatozizilor A, B şi C, şi anume (fig. 17—2) : desacetillanatosidul C (Deslanosid, Deslanoside, Cedilanid-D), gitalina (Gitalinon), digitoxina (Digitalina, Di-

Scanned with OKEN Scanner

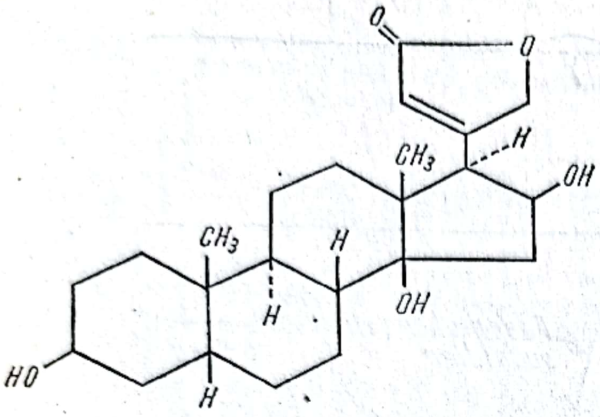

*Fig. 17—5* — Gitoxigenina (agliconul gitoxinei).

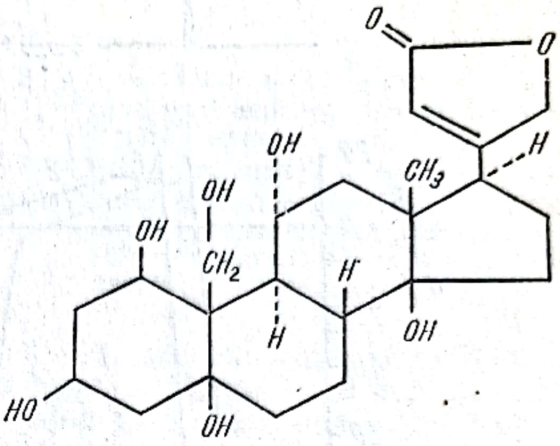

*Fig. 17— 7*— Ouabagenina (agliconul ouabainei).

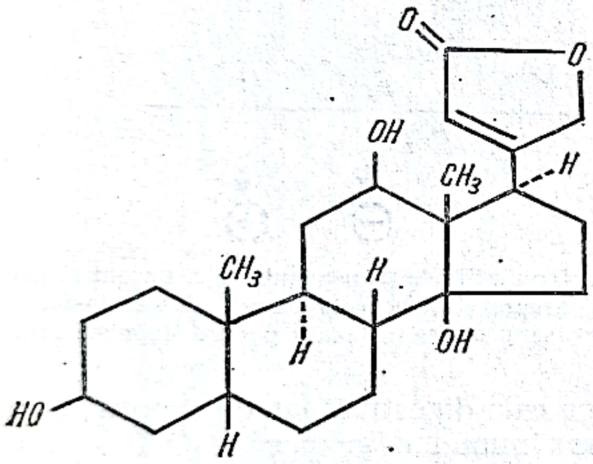

*Fig. 17—6* — Digoxigenina (agliconul] digoxinei)

de glicozizi cardiotonici denumit K-strofantină amorfă, din care s-au izolat K-strofantozidul, care are ca agli-

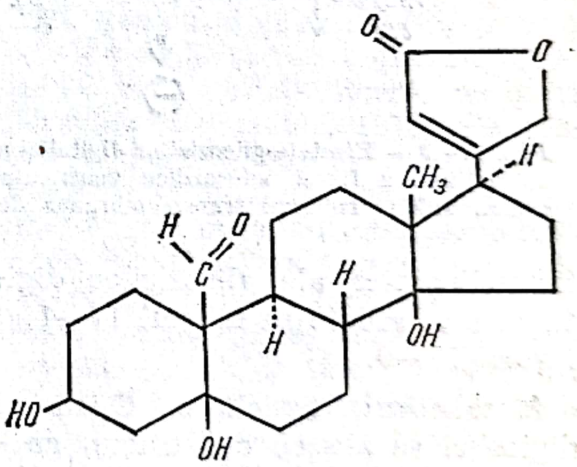

*Fig. 17—8*—[Strofantidina (agliconul strofantinei).

gitaline Nativelle, Digimerck, Digilong), digoxina (Digoxin, Lanoxin, Lanicor). La aceştia se mai adaugă acetildigitoxina (Nidacil, Acylanid, Acigoxin) şi beta-metildigoxina (Lanitop), ultimul fiind un produs de semisinteză. Din seminţele de *Strophantus gratus* s-a izolat G-strofantina (Strofantină, Ouabaină, Ouabaine Nativelle), al cărei aglicon, este ouabagenina (fig. 17—7). *Strophantus kombé* conţine un amestec con strofantidina (fig. 17—8) şi K-strofantina-beta. K-strofantina (Castrosid), utilizată ca preparat medicamentos, este un amestec standardizat de K-strofantozid şi K-strofantidină-beta. Acesta din urmă se foloseşte ca atare în terapeutică, sub numele de Kombetin. Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi

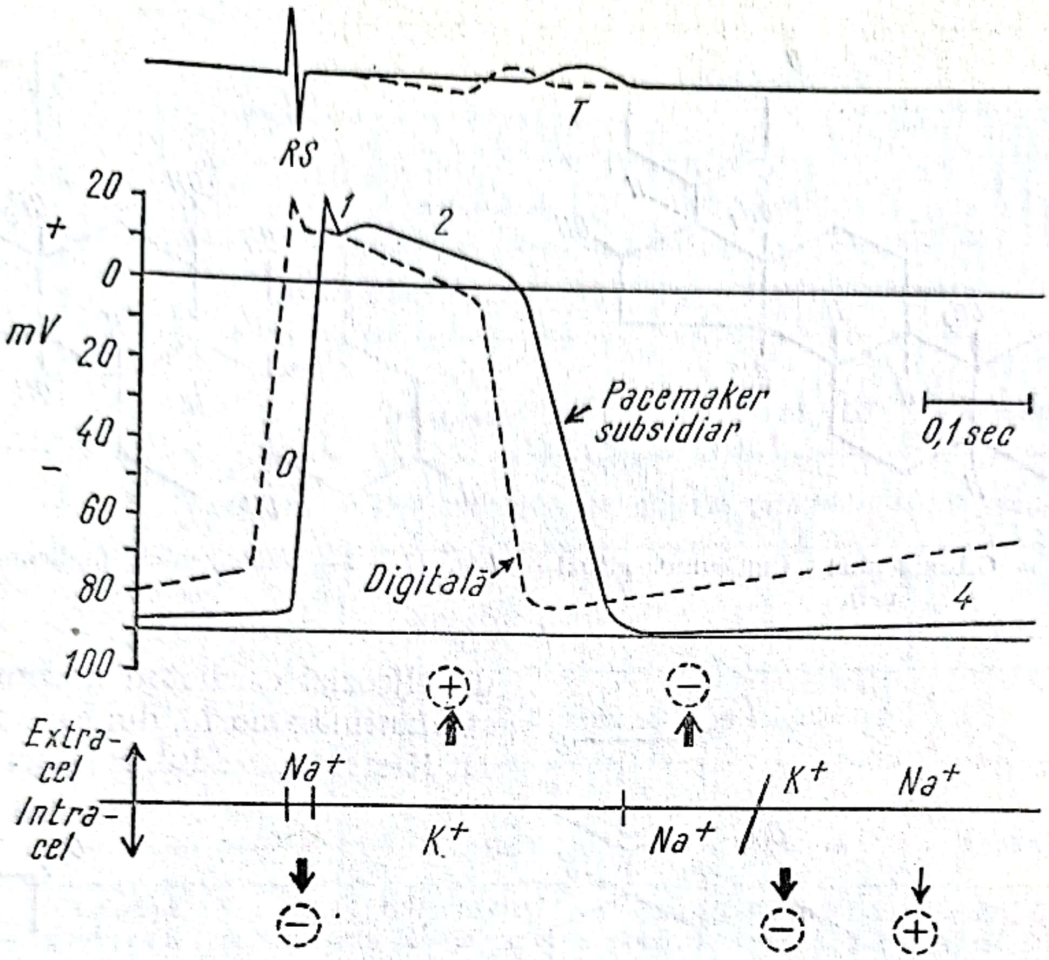


*Fig. 17—9* — Efectele glicozizilor digitalici asupra fluxului ionic transmembranic, potenţialului de acţiune a fibrei miocardice ventriculare şi asupra electrocardiogramei (după Mason şi colab., 1971). Influxul transmembranar de $Ca^{++}$ se produce în faza a doua a depolarizării.

hemodinamice ale glicozizilor digitalici sînt redate în tabelul 17—1 şi figura 17—9.

**Metabolism, toxicitate.** Glicozizii digitalici se absorb din tractul gastrointestinal prin difuziune pasivă. Absorbţia lor este direct proporţională cu gradul de liposolubilitate. Grupările hidroxilice de la nivelul geninelor, care reprezintă polul hidrofil al moleculelor, limitează liposolubilitatea, deci absorbţia (absorbţia este cu atît mai mare, cu cît numărul grupărilor —OH este mai mic). Aşa se explică de ce ouabaina, a cărei genină prezintă 5 grupări —OH libere, nu se absoarbe practic pe cale digestivă, iar digitoxina, care are numai o grupare —OH, se absoarbe în proporţie de 90—100% (Jelliffe şi colab., 1970 ; Doherty, 1973). Cota de absorbţie, respectiv procentul din doza de glicozid digitalic administrată oral care este absorbită din intestin, diferă în raport cu preparatul (tabelul 17—2). Absorbţia începe la nivelul stomacului şi duodenului şi este maximă la nivelul porţiunii proximale a intestinului subţire (Tillement şi Singlas, 1974). Viteza de absorbţie diferă de la un preparat la altul. Absorbţia unei doze terapeutice de digitoxină începe la 5 min. de la ingestie, este maximă după 1 oră şi se termină în

*Tabelul 17—1*

**Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale glicozizilor digitalici**

A — EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE ŞI ELECTROCARDIOGRAFICE

*1* — Inhibă pompa de potasiu-sodiu, respectiv ATP-aza de la nivelul membranei plasmatice a fibrei miocardice (sarcolema).

*2* — Diminuează activitatea sistemului de schimb sodiu-potasiu, producînd acumularea de $Na^+$ în fibra miocardică şi fuga de $K^+$ din fibra miocardică în spaţiul extracelular.

*3* — Activează sistemul de schimb sodiu-calciu din sarcolemă, care transportă o parte din sodiul fibrei miocardice în afara acesteia şi de calciu, în celulă ; ca urmare, creşte influxul de $Ca^{++}$.

*4* — Scad moderat frecvenţa nodului sinusal (efect direct şi efect vagal indirect), producînd bradicardie sinusală.

*5* — Scad viteza de conducere a impulsului prin ţesutul specializat, îndeosebi la nivelul nodului AV (prin alungirea perioadei refractare absolute şi scăderea fazei zero a potenţialului de acţiune).

*6* — Cresc automatismul *pacemaker*-ilor subsidiari (prin creşterea pantei de depolarizare diastolică spontană, respectiv faza a 4-a a potenţialului de acţiune).

*7* — Scad perioada refractară a fibrelor miocardice de lucru (prin scăderea duratei potenţialului de acţiune).

*8* — Scad faza a 2-a sau de platou a potenţialului de acţiune, ceea ce se exprimă pe electrocardiogramă prin denivelarea segmentului S—T.

*9* — Scad durata potenţialului de acţiune, ceea ce se exprimă pe electrocardiogramă prin scurtarea intervalului Q—T.

B — EFECTE HEMODINAMICE

*1* — Cresc contractilitatea miocardică (efect inotropic pozitiv).

*2* — Cresc rezistenţa vasculară periferică, prin acţiunea directă a musculaturii netede.

*3* — Produc constricţie venulară.

*4* — Cresc debitul cardiac numai la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, prin scăderea forţei de contracţie miocardică.

2 ore, iar absorbţia unei doze de digoxină începe la 30 min. şi se termină în 3 ore. După ce au fost absorbiţi în sînge, glicozizii digitalici se fixează, în cantităţi mici, pe elementele figurate şi, în cantităţi mai mari, pe proteinele plasmatice. Proporţia în care se fixează pe proteinele plasmatice diferă de la un preparat la altul : 95% pentru digitoxin, 32% pentru beta-metildigoxin, 23% pentru digoxin, 8,5% pentru strofantidină şi zero pentru ouabaină, care circulă liberă, nefixată (Gavrilescu şi colab., 1978). Proporţia în care glicozizii digitalici se leagă de proteinele plasmatice este cu atît mai mare cu cît liposolubilitatea lor este mai mare, deoarece complexul glicozid-proteină se realizează printr-o legătură hidrofobă (Lukas şi DeMartino, 1969). Din sînge, glicozizii digitalici difuzează, fixîndu-se în organele bine irigate, ca inimă, ficat, plămîni şi rinichi, fără să existe o afinitate selectivă deosebită pentru ţesutul miocardic. Uneori, după administrarea parenterală, în ficat se fixează mai mult glicozid digitalic decît în miocard. Glicozizii digitalici nu traversează bariera hematoencefalică, dar o parte dintre ei, ca de exemplu digitoxina, traversează bariera fetoplacentară. Acumularea glicozizilor digitalici la nivelul miocardului este în funcţie de concentraţia serică a acestora. La

*Tabelul 17—2*

**Proprietățile farmacologice ale preparatelor digitalice (după Gavrilescu și colab., 1978)**

| Preparatul | Cota de absorbție (%) | Cota de eliminare zilnică (%) | Din cantitatea eliminată prin: | | Reciclul prin bilă (%) | Cota de persistență (%) | Metabolismul (%) | Timpul de înjumătățire (în zile) (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | scaun (%) | urină (%) | | | | |
| Digoxin | 60— 85 | 20—30 | 15 | 85 | 6 —7 | 70 | redus (3%) | 1,6 |
| Betametil-digoxin (Lanitop | 90—100 | 18—22 | 15 | 85 | 7— 8 | 78 | redus | 1,7 |
| Lanatosid C | 30—40 | 20 | — | — | — | 80 | important | — |
| Digitoxin | 90—100 | 7 | 30 | 70 | 20—30 | 93 | important (20%) | 5,7 |
| Acetil-digitoxin | 80 | 10 | — | — | — | 90 | — | — |
| G. Strofantină (Ouabainā) | — | 40—50 | 25 | 75 | — | minimă | important | 0,9 |
| K. Strofantină | — | 40 | 20 | 80 | — | minimă | important | 0,9 |
| Acetilstrofantidină | — | 40—50 | 20 | 80 | — | minimă | important | 0,8 |
| Digitală pulbere | 50—80 | 7 | — | — | — | 93 | important | 5—10 |

rîndul ei, concentrația serică depinde de cantitatea totală de glicozid din organism sau de așa-numitul stoc digitalic (Lukas și DeMartino, 1969). Stocul digitalic corespunde acelei cantități de glicozid digitalic din organism care produce saturația receptorilor disponibili și obținerea unui efect terapeutic optim. Doza de glicozid cu care se obține stocul digitalic este denumită, în practica clinică, doză de saturație sau de încărcare. Ea poate fi administrată în 24 de ore (digitalizare rapidă), în 2—3 zile (digitalizare medie) sau în 8—10 zile (digitalizare lentă). În digitalizarea orală, stocul digitalic se menține printr-o doză zilnică, echivalentă cu cota de eliminare. Cota de eliminare reprezintă procentul din stocul digitalic care se elimină zilnic; ea diferă de la un preparat la altul (tabelul 17—2). În miocard, tonicardiacul se fixează sub două forme (Gavrilescu și colab., 1978): o formă ușor mobilizabilă, care se găsește în echilibru cu concentrația plasmatică, și alta „ireversibilă", caracterizată prin legături mai stabile cu proteinele miocardice. Numai glicozizii liposolubili (digitoxina și digoxina) se fixează ireversibil. Ireversibilitatea nu trebuie luată în sensul absolut al cuvîntului, deoarece glicozizii sînt totuși eliberați din miocard, în raport cu *turnover*-ul proteinelor fixatoare. Fenomenul de ireversibilitate explică de ce concentrațiile glicozizilor digitalici sînt mai mari în miocard decît în plasmă (de 7—10 ori pentru digitoxină și de 30 de ori pentru digoxină). Fixarea glicozizilor digitalici pe fibrele miocardice depinde și de nivelul potasemiei. S-a constatat că hipopotasemia crește fixarea miocardică, iar hiperpotasemia scade fixarea miocardică a digitalicelor. Biotransformarea di-

Scanned with OKEN Scanner

gitoxinei şi digoxinei se produce atît la nivelul ficatului, cît şi în alte ţesuturi. Unul din produşii de metabolizare a digitoxinei este digoxina, care, deşi este mai activă decît digitoxina, se elimină mai rapid. Degradarea digitoxinei se realizează la nivelul microzomilor hepatici, prin sisteme enzimatice inductibile. Astfel, fenobarbitalul, difenilhidantoina, fenilbutazona, antihistaminicele şi uricozuricele, crescînd activitatea enzimelor microzomale, măresc viteza de degradare hepatică a digitoxinei, ceea ce se reflectă în scăderea concentraţiei plasmatice a glicozidului şi în diminuarea concomitentă a efectelor ei farmacologice. Proporţia în care sînt metabolizaţi diverşii glicozizi digitalici este foarte diferită. Astfel, în timp ce 90% din doza de digitoxină este metabolizată, ouabaina şi derivaţii de digoxină nu sînt metabolizaţi decît în proporţie de 5%. Eliminarea glicozizilor digitalici se face pe cale biliară şi pe cale renală (Doherty, 1973). Studii făcute pe bolnavii colecistectomizaţi, purtători de tuburi de dren în T (Doherty şi colab., 1970), şi pe bolnavii cirotici au arătat că 10% din doza de digoxină administrată intravenos intră în ciclul enterohepatic. La subiecţii cu ficat normal, aproximativ 30% din doza de digoxină se excretă pe cale biliară (Caldwell şi Cline, 1976). Proporţia reciclului prin bilă diferă de la un glicozid digitalic la altul (tabelul 17—2). Cu cît proporţia de glicozid care urmează ciclul enterohepatic este mai mare, cu atît durata de acţiune şi concentraţia serică a acestuia este mai mare (durata de acţiune a digitoxinei este de 10 ori mai mare decît a digoxinei). În timp ce digitoxina, care este puternic legată de proteinele serice, se elimină predominant prin bilă, urmînd ciclul enterohepatic (Beller şi colab., 1971 ; Doherty şi Kane, 1975), digoxina, care se leagă în proporţie minimă de proteinele plasmatice, se elimină predominant pe cale renală. Excreţia renală se face în primul rînd prin filtrare glomerulară şi în al doilea rînd, prin secreţie tubulară (Steiness, 1974). Eliminarea renală, ca şi alţi parametri ai farmacokineticii digoxinei, este independentă de doză (Ochs şi colab., 1978). Ouabaina, care nu se leagă de proteinele plasmatice, se elimină de asemenea pe cale renală, dar şi pe cale digestivă (Tillement şi Singlas, 1974). Timpul de înjumătăţire a glicozizilor digitalici diferă şi el de la un compus la altul, ca şi cota de persistenţă (cantitatea de glicozid rămasă în organism după pierderea cotei de eliminare). Toxicitatea digitalică, atît în cadrul supradozajului digitalic, cît şi în intoxicaţia acută accidentală sau voluntară, rezultă din blocarea pompei de sodiu şi potasiu de la nivelul membranei fibrei miocardice de către glicozizii digitalici. Ca urmare, creşterea intracelulară a sodiului accelerează transferul calciului în celule prin schimb cu sodiul. Mai departe, creşterea calciului intracelular duce la creşterea contractilităţii miocardice. Prin urmare, toxicitatea digitalicelor este în primul rînd o extindere a acţiunii farmacologice a acestora asupra balanţei ionice, care predispune la activitate ectopică prin mecanismul de reintrare şi la întîrzierea sau creşterea conductibilităţii (Bremner şi colab., 1977). În doze mari, glicozizii digitalici determină o acumulare de calciu intracelular, care produce o decuplare electrică şi o insuficienţă de transmitere a impulsurilor. Pe plan clinic, toxicitatea digitalicelor se exprimă prin tulburări digestive,

Scanned with OKEN Scanner

neurosenzoriale și cardiovasculare. Dintre factorii care cresc toxicitatea digitalicelor la bolnavii care se află în tratament cronic cu digitală, cei mai importanți sînt (Humphreys, 1967 ; Fisch, 1971 ; Seller, 1971 ; Mason, 1974 ; Gilfrich și Schölmerich, 1975 ; Gavrilescu și colab., 1978) : marginea redusă dintre doza terapeutică și cea toxică, ceea ce dispune la erori de stabilire a dozei adecvate ; hipokaliemia, hipomagnezemia, terapia parenterală, vîrsta, bolile cardiopulmonare, bolile renale și hepatice avansate, tulburările de ritm și de conducere preexistente, administrarea simultană a unor medicamente (săruri solubile de calciu administrate intravenos, derivați de Rauwolfia, corticosteroizi). Între dozele terapeutice și cele toxice există o margine relativ redusă : doza terapeutică optimă de digitalice reprezintă 50—60% din doza toxică. Marginea de toxicitate este mai redusă la bătrîni, la bolnavii cu hipo- sau hipertiroidism, în stările hipoxice, la cei cu tulburări hidroelectrolitice și la cei cu leziuni miocardice severe. Utilizarea cronică a diureticelor, asociată cu restricția de sodiu în alimentație (Steiness și Olesen, 1976) produce hipokaliemie, care predispune la tulburări de ritm, ca extrasistole atriale și ventriculare și tahicardii ectopice corespunzătoare. S-a constatat că potențarea efectelor toxice ale digitalicelor este mai mare la bolnavii la care hipokaliemia a precedat administrarea de glicozid și mai mică la cei la care hipokaliemia s-a produs după încărcarea cu digitală (Gavrilescu și colab., 1978). Studii experimentale, efectuate de Seller (1971), au arătat că hipomagnezemia crește toxicitatea digitalică. Același autor a demonstrat că aritmiile provocate de digitală, la animalele de experiență care prezentau hipomagnezemie, puteau fi ușor îndepărtate prin administrarea de sulfat de magneziu. În condiții clinice, s-a constatat că hipomagnezemia este mai frecventă la bolnavii care prezintă semne de toxicitate digitalică (Beller și colab., 1974) și la care fenomenele toxice digitalice pot apărea la concentrații mai mici de digitalice în sînge. Toxicitatea digitalicelor se manifestă însă și la bolnavii cu hipermagnezemie, ca de exemplu la cei cu insuficiență renală. Digitala este mult mai puțin toxică pe cordul indemn. Toxicitatea digitalicelor se manifestă în mod obișnuit întîi prin efecte asupra tractului gastrointestinal și apoi prin efecte cardiotoxice și neurosenzoriale, chiar dacă preparatul a fost administrat pe cale intravenoasă (Gavrilescu și Luca, 1974). S-au constatat creșteri ale potasiului și calciului salivar paralele cu semnele de intoxicație digitalică (Wotman și colab., 1971 ; Swanson și colab., 1973 ; Munteanu și colab., 1978) și s-a propus evidențierea intoxicației digitalice la bolnavii în tratament cronic, prin dozarea acestor electroliți.

**Simptome și semne.** Intoxicația acută accidentală și voluntară prin ingestia de doze masive de digitalice nu este o raritate în practica clinică. Personal, am îngrijit 25 de bolnavi, care au fost internați și tratați în clinica medicală a Spitalului de urgență al municipiului București, în ultimii 10 ani. Supradozajul digitalic însă este mult mai frecvent, incidența acestuia variind între 10—20%, după diferitele statistici (Jørgensen și Sørénsen, 1970 ; Lehmann și colab., 1978 ; Gavrilescu și Luca, 1974). Simptomatologia into-

Scanned with OKEN Scanner

xicaţiei acute este asemănătoare cu cea întîlnită în supradozajul digitalic (Doering şi König, 1977). În intoxicaţia acută, după o fază de latenţă, care durează de la cîteva minute pînă la cîteva ore, apar semnele clinice ale intoxicaţiei digitalice, caracterizate prin tulburări digestive, neurosenzoriale şi cardiovasculare.

*Tulburările digestive* sînt prezente la toţi bolnavii, exprimîndu-se prin anorexie, greaţă izolată sau asociată cu vărsături abundente, care, atunci cînd sînt precoce, contribuie la eliminarea unei părţi din toxicul absorbit. Vărsăturile sînt întîi alimentare, apoi bilioase şi se însoţesc uneori de salivaţie abundentă, sughiţ şi chiar de contracturi epigastrice dureroase. Greaţa şi vărsăturile, de regulă persistente, se produc independent de calea de administrare, fiind rezultatul excitaţiei centrului vomei din bulb, de către toxic. În aproximativ 10% din cazuri, se produce diaree, care uneori se poate instala brusc, fără alte semne de toxicitate digitalică. În trecut, prezenţa simptomelor şi semnelor digestive era considerată obligatorie în tabloul clinic al intoxicaţiei digitalice. Actualmente, datorită folosirii de derivaţi tot mai purificaţi, efectele cardiotoxice se pot manifesta fără tulburări gastrointestinale. În seria cazurilor noastre, simptomatologia digestivă a însoţit cardiotoxicitatea în procent de 95, fiind deci destul de expresivă.

*Tulburările neurosenzoriale* sînt inconstant prezente. Ele se întîlnesc mai frecvent la bătrîni, iar gravitatea lor variază de la caz la caz. Tulburările neurosenzoriale constau din cefalee, uneori atroce ; stare de rău, oboseală, slăbiciune musculară ; dureri în zona de iradiaţie a trigemenului, asemănătoare cu cele din nevralgia de trigemen ; tulburări vizuale (ambliopie ; scotoame ; vedere colorată în roşu, galben, verde sau albastru ; plaje de vedere decolorată) ; tulburări mintale şi ale stării de conştienţă (somnolenţă, confuzie, dezorientare, delir, halucinaţie, afazie, torpoare, comă cu durată de 1—3 zile). Nevrita retrobulbară, ca şi orbirea sînt efecte toxice rare (Gelfand, 1956 ; Schliak şi colab., 1967).

*Tulburările cardiovasculare.* Manifestările cardiovasculare ale toxicităţii digitalice se exprimă prin tulburări de ritm şi de conducere, care se întîlnesc în 80—90% din cazuri. Este de reţinut că în intoxicaţia digitalică se întîlnesc aproape toate tulburările de ritm şi de conducere cunoscute (Bellet, 1971 ; Cristodoreanu şi Luca, 1978 ; Gavrilescu şi colab., 1978) ; blocul sinoatrial, întîlnit mai ales la copii ; blocul AV de gradul I şi II, cu sau fără fenomenul Wenckebach ; blocul AV complet ; disociaţia atrioventriculară ; aritmii atriale (extrasistole atriale frecvent blocate, tahicardie atrială cu bloc AV şi, mai rar, *flutter* şi fibrilaţie atrială) ; aritmii joncţionale (ritmuri joncţionale de scăpare, cu frecvenţă de 40—60/min., tahicardie joncţională neparoxistică, cu frecvenţa ventriculară de 70—130/min., bătăi reciproce) ; aritmii ventriculare (extrasistole ventriculare, cu sau fără tendinţă la sistematizare, tahicardie ventriculară rareori bidirecţională, fibrilaţie ventriculară). Această gamă largă de tulburări de ritm şi de conducere se produce prin mecanisme diferite, ca : reintrare, automatism crescut (sau ambele mecanisme), deprimarea *pacemaker*-ilor, deprimarea conducerii stimulului, deprimarea conducerii asociată cu *pacemaker*-i ectopici şi disociaţie

Scanned with OKEN Scanner

atrioventriculară. În ceea ce privește tulburările ritmului sinusal, un număr important de bolnavi prezintă tahicardie sinusală în faza de debut a intoxicației, ca urmare a creșterii automatismului nodului sinusal. Mai frecventă este bradicardia sinusală, care este cuprinsă între 40—60/min. (una din bolnavele noastre, în vîrstă de 20 de ani, avea frecvența ventriculară de 32/min.). În blocul digitalic complet, ritmul idioventricular poate fi de numai 25—35/min., cu accelerări spontane și scurte pînă la 80/min. Blocul intraventricular, mult mai rar întîlnit, poate fi de ramură stîngă, dar mai ales de ramură dreaptă. Deseori, pe unul și același traseu electric, se constată tulburări de ritm și de conducere diferite, care variază de la un moment la altul sau de la o zi la alta. În toate cazurile de intoxicație digitalică se constată modificări ale fazei terminale : subdenivelarea foarte pronunțată a segmentului ST, în toate derivațiile, dar cu deosebire în cele precordiale (Barton și Haider, 1967) ; aplatizarea și apoi inversarea undelor T. Unda U devine vizibilă, mai amplă și se contopește cu unda T, realizînd un aspect de „cocoașă de cămilă". Intervalul Q—T este scurtat. Aceste modificări de fază terminală au fost întîlnite de noi în toate cazurile de intoxicație voluntară în scop de suicid, la bolnavi tineri (sub 25 de ani), cu cord indemn. Aspectul fazei terminale este identic cu cel pe care-l putem constata la majoritatea bolnavilor coronarieni. Revenirea la normal se face în decurs de 10—12 zile de la ingestie.

**Evoluția.** În general, evoluția intoxicației digitalice este benignă. Tulburările digestive dispar în primele 24—48 de ore de la ingestia toxicului, iar cele neurosenzoriale, în 2—6 zile. Modificările electrocardiografice au durată variabilă : tulburările de ritm și de conducere dispar în 3—4 zile, iar cele de repolorizare, în 10—12 zile, putînd persista însă 2—3 săptămîni. Au fost însă descrise și cazuri în care moartea a survenit rapid, la numai 60 min. de la ingestia unei doze toxice de beta-metildigoxină (Rietbrock și colab., 1978). Mortalitatea, variabilă, oscilează, după diferitele statistici, în jurul cifrei de 15%. În seria cazurilor noastre, mortalitatea a fost mult mai mică, nedepășind 4%. Elementele de prognostic sînt : doza de digitală absorbită, starea cardiacă anterioară, insuficiența hepatică, vîrsta, insuficiența renală cronică și dezechilibrele hidroelectrolitice. Prognosticul este grav, cînd cantitatea de digitoxină absorbită depășește 10 mg, apropiindu-se de 50 mg. Evoluția fatală, la bolnavii cu cord indemn, este extrem de rară, majoritatea deceselor survenind la bolnavii cu cord anterior lezat. Noi nu am înregistrat nici un caz cu evoluție fatală la cei 25 de bolnavi cu cord indemn pe care i-am tratat. Insuficiența hepatică întîrzie biotransformarea glicozizilor digitalici, iar insuficiența renală cronică, eliminarea acestora. Vîrsta este un element important de prognostic, intoxicația digitalică fiind bine tolerată de copii și adulții tineri și cu evoluție severă, după vîrsta de 60 de ani. Echilibrul ionic pare să constituie elementul de prognostic esențial, cu referire îndeosebi la potasemie. Așa se explică de ce intoxicația digitalică poate apărea în cursul hemodializelor și al administrării îndelungate de diuretice, la bolnavii digitalizați. Hipokaliemia este secundară intoxicației digitalice, dar sînt și cazuri

Scanned with OKEN Scanner

(rare) în care intoxicaţia digitalică evoluează cu hiperkaliemie. Aceasta din urmă agravează tulburările de conducere atrioventriculară (vezi tratamentul cu potasiu).

**Tratamentul.** Măsurile terapeutice care se aplică astăzi în tratamentul intoxicaţiei digitalice urmăresc : împiedicarea absorbţiei toxicului ingerat la nivelul tubului digestiv, prin spălătură gastrică şi administrarea de colestiramină ; grăbirea eliminării toxicului prin diureză forţată, dializă peritoneală, hemodializă şi hemoperfuzie ; antagonizarea efectelor cardiotoxice, prin administrarea de potasiu, magneziu, difenilhidantoină, beta-blocante, xilină, procainamidă, verapamil, disopiramidă, atropină, EDTA şi spironolactonă ; inactivarea toxicului la nivelul ţesuturilor prin anticorpi antidigitalici ; îndepărtarea tulburărilor de ritm şi de conducere refractare la terapia antiaritmică, prin şoc electric extern şi electrostimulare endocavitară. În ciuda acestei multitudini de măsuri terapeutice, aplicate diferenţiat de la caz la caz, în raport de preparatul de digitală în cauză, de gravitatea fenomenelor toxice şi de teren, rezultatele tratamentului nu sînt întotdeauna satisfăcătoare. Se poate afirma că la ora actuală, intoxicaţia digitalică nu are un tratament cu eficacitate certă, cu excepţia administrării de anticorpi specifici, metodă care nu a devenit încă de uz clinic curent.

*Spălătura gastrică.* Deşi majoritatea bolnavilor prezintă vărsături spontane, la interval de cel mult o oră de la ingestia preparatelor de glicozizi digitalici, spălătura gastrică trebuie efectuată cît de repede posibil, pentru îndepărtarea restului de medicament neabsorbit, prezent în stomac. Ca lichid de spălătură gastrică se foloseşte suspensia de cărbune activat (p. 76), care are proprietatea de a adsorbi glicozizii digitalici. Spălătura gastrică este eficace îndeosebi cînd digitalicele au fost ingerate sub formă de tablete, dar ea ar comporta, după unii autori, riscul stopului cardiac prin reflexe vagale (Gaultier şi Bismuth, 1978). Noi am aplicat vărsătura gastrică, urmată de administrarea de purgativ salin, fără nici un fel de accident sau incident.

*Colestiramina.* Numeroase studii au demonstrat eficacitatea colestiraminei (Cuemid, Questran) în tratamentul intoxicaţiei cu digoxină (Okita şi colab., 1955 ; Caldwell şi colab., 1971 ; Russell şi Klassen, 1973). Dioxina urmează ciclul enterohepatic şi reabsorbţia ei este intens împiedicată de colestiramină ; această rezină schimbătoare de ioni insolubilă, administrată pe cale orală, adsoarbe digoxina, cu care se elimină prin fecale. Interacţiunea dintre digoxină şi colestiramină are drept consecinţă scăderea netă a timpului de înjumătăţire a glicozidului digitalic, datorită întreruperii ciclului enterohepatic şi eliminării crescute prin fecale a drogului. Colestiramina ar fi mai activă în intoxicaţia cu digitoxină (Caldwell şi Greenberger, 1971). Colestiramina se administrează după încetarea vărsăturilor, oral sau pe sondă gastrică, în suspensie apoasă, în doză iniţială de 4—8 g şi apoi cîte 4 g la interval de 6 ore. Frésard şi colab. (1979) comunică un caz de intoxicaţie masivă cu digoxină (100 de comprimate de 25 mg), în care tratamentul cu colestiramină, în doză de 15 g, a contribuit la supravieţuirea bolnavului. În loc de colestiramină, alţi autori au folosit, cu rezultate bune, colesti-

Scanned with OKEN Scanner

polul, o altă rezină schimbătoare de ioni (Bazzano şi Bazzano, 1972).

*Diureza forţată.* În general, diureza forţată are eficacitate slabă sau chiar nulă din mai multe considerente. În primul rînd, eliminarea urinară a digitalicelor este independentă de volumul de urină şi de pH-ul acesteia. În al doilea rînd, cantitatea de glicozizi digitalici responsabilă de fenomenele toxice cele mai grave este fixată în cea mai mare parte de miofibrilele miocardice, de care nu poate fi disociată. Or eliminarea prin urină priveşte numai fracţiunea extracelulară de digitalic, respectiv pe cea din sînge, nelegată de proteinele plasmatice, care filtrează la nivelul glomerulului. De aceea eficacitatea diurezei forţate indusă prin furosemid şi lichide este controversată, chiar în cazul intoxicaţiei cu digoxină, glicozid digitalic care circulă în sînge legat de proteine într-o proporţie mică şi care se elimină predominant prin rinichi (filtrare glomerulară şi secreţie tubulară). Astfel, Brown şi colab. (1976), într-un studiu pe 6 cazuri, constată că administrarea de furosemid nu influenţează sensibil excreţia renală a digoxinei. În contrast cu aceste date, McAllister şi colab. (1976) au constatat că creşterea diurezei, prin administrarea de furosemid, se însoţeşte de creşterea proporţională a digoxinei eliminată prin urină. Autorii au administrat furosemidul după o oră de la ingestia digoxinei şi au determinat debitul urinar al acesteia, timp de 8 ore, la intervale de 2 ore. De asemenea, Rotmensch şi colab. (1978) au constatat că administrarea precoce de furosemid şi de lichide în perfuzie intravenoasă (diureză forţată) creşte rata de eliminare a digoxinei prin urină. Autorii ajung la concluzia că furosemidul este eficace numai dacă se administrează precoce, în prima oră de la ingestia toxicului, cînd digoxina nu este încă fixată în ţesuturi în cantităţi mari. Diureza forţată este ineficace însă în intoxicaţia cu digitoxină, glicozid digitalic care se elimină predominant prin bilă şi scaun şi mai puţin prin urină. În intoxicaţia digitalică însoţită de hiperkaliemie, diureza forţată este utilă, deoarece contribuie la eliminarea potasiului şi la scăderea toxicităţii digitalice (Beck şi colab., 1974). Diureza osmotică cu manitol este probabil cea mai indicată în intoxicaţia digitalică, deoarece produce tulburări ionice minime, evitîndu-se astfel hipokaliemia indusă (Bremner şi colab., 1977).

*Dializa peritoneală şi hemodializa* sînt ineficace sau au eficacitate limitată din considerentele arătate la diureza forţată (Ackerman şi colab., 1967 ; Asplund şi colab., 1971 ; Bremner şi colab., 1977 ; Gaultier şi Bismuth, 1978). Astfel, dacă ne referim la digoxină, care se elimină prin rinichi şi al cărui timp de înjumătăţire este de 1,6 zile, dializa convenţională este ineficace, deoarece digoxina se fixează pe ţesuturi, concentraţiile serice fiind scăzute şi, ca atare, cantitatea dializabilă.

*Hemoperfuzia.* Multe droguri care sînt puţin dializabile pot fi îndepărtate din sînge prin hemoperfuzie. Digoxina, care se leagă în proporţii minime de proteinele plasmatice şi a cărei greutate moleculară este mică (780), trece prin membrane semipermeabile, în aşa fel încît poate fi absorbită de cărbunele activat din coloana de hemoperfuzie. Smiley şi colab. (1978) comunică un caz de intoxicaţie acută cu digoxină, la care s-a aplicat hemoperfuzia pe coloană

Scanned with OKEN Scanner

de cărbune activat şi la care semnele de intoxicaţie s-au remis relativ rapid. Gleeson şi colab. (1978) comunică un caz de intoxicaţie acută masivă cu digoxină (100 de tablete de 0,5 mg), care a beneficiat de hemoperfuzie pe coloană de rezină schimbătoare de ioni (Amberlite XAD-4). Hemoperfuzia a durat 24 de ore, iar în timpul ei s-a constatat o scădere progresivă a concentraţiei plasmatice de la valoarea iniţială de 9,9 ng/ml la 9,5 ng/ml, după 6 ore, la 7,2 ng/ml, după 12 ore şi la 5 ng/ml, la 24 de ore. Hemoperfuzia pe coloană, conţinînd aceeaşi rezină, a fost folosită cu rezultate bune şi de Tobin şi colab. (1977).

*Potasiul.* Bazele farmacologice ale terapiei cu potasiu sînt bine cunoscute : digitalicele provoacă ieşirea masivă a potasiului din fibra miocardică, ca urmare a blocării pompei de sodiu-potasiu de la nivelul membranei celulare. Se pare că potasiul şi digitala intră în competiţie pentru receptorii miocardici. Potasiul realizează legături relativ labile cu miocardul, producînd întîrzierea fixării digitalei pe aceeaşi receptori. Dimpotrivă, digitala se leagă ferm de receptorii miocardici şi de aceea potasiul are efect benefic minor cînd se administrează după ce aceasta s-a fixat pe muşchiul cardiac (Mason, 1974). Trebuie reţinut că potasiul reduce conducerea prin ţesutul miocardic comun şi specializat, efectul de deprimare a conducerii fiind sinergic cu cel al digitalei. În acelaşi timp însă, potasiul reduce automatismul crescut al centrilor ectopici cara apar în intoxicaţia digitalică, îndeosebi pe fondul hipokaliemiei. Potasiul este considerat ca antidot al digitalicelor (Bellet, 1971 ; Fisch, 1971) şi este probabil cel mai bun medicament care suprimă aritmiile digitalice, dar numai la bolnavii cu hipokaliemie. În unele cazuri de intoxicaţie acută cu digoxină, s-a semnalat prezenţa unei hiperpotasemii (Smith şi Willerson, 1971 ; Beck şi colab., 1974), datorită probabil inhibiţiei pompei ATP-azice de la nivelul membranei fibrei miocardice. În asemenea cazuri, administrarea de potasiu este contraindicată, iar hiperpotasemia care însoţeşte intoxicaţia digitalică cedează repede la administrarea de glucoză şi insulină şi la diureză forţată (Beck şi colab., 1974). Administrarea potasiului nu este indicată la cei cu potasemie normală, deoarece hiperkaliemia indusă artificial poate intensifica bradicardia, fenomen care se explică astfel : potasiul se opune scăderii vitezei de conducere, induse de digitală, la nivelul nodului atrioventricular, dar el încetineşte viteza de conducere a impulsului în zonele situate deasupra şi sub nodul atrioventricular (Dreifus şi colab., 1974 ; Cohen şi colab., 1975). Cu toate acestea, unii autori au propus administrarea de potasiu şi în cazurile de intoxicaţie digitalică cu normokaliemie, deoarece s-a constatat că o creştere a concentraţiei potasiului plasmatic antagonizează pătrunderea glicozidului în celulă. Eficacitatea hiperkaliemiei induse terapeutic este prezentă numai în prima oră de la ingestia glicozidului digitalic, deoarece mai tîrziu, după ce digitala s-a fixat, potasiul nu o poate disloca. Administrarea de potasiu este contraindicată în intoxicaţiile digitalice care evoluează cu hiperpotasemie, ca şi în hiperpotasemiile care preced intoxicaţia digitalică. Determinarea concentraţiei plasmatice a potasiului înainte de administrarea terapeutică a acestuia şi monitorizarea lui în timpul refacerii potasemiei, la bolnavii hipoka-

Scanned with OKEN Scanner

liemici, este obligatorie, mai ales cînd există un bloc atrioventricular intermitent indus de digitală. Administrarea potasiului la bolnavii cu hipokaliemie se poate face atît pe cale orală, sub formă de clorură de potasiu, în doze de 4—6 g/zi, cît și în perfuzie intravenoasă, în doză de 40 mEq (40 ml din soluția molară de clorură de potasiu), incluși în 500 ml soluție glucozată 5% și perfuzată timp de 1—1,5 ore, sub control electrocardiografic și al ionogramei. Calea intravenoasă este preferabilă, deoarece permite cunoașterea cu precizie a cantității de potasiu care a pătruns în sînge și, în același timp, oprirea administrării în momentul dorit. Calea orală trebuie rezervată cazurilor de intoxicație digitalică moderată. Majoritatea tulburărilor de ritm produse de supradozajul digitalic răspund favorabil la tratamentul cu potasiu. Clorura de potasiu este considerată medicamentul de elecție în tahicardia paroxistică atrială cu bloc AV (tahicardia paroxistică supraventriculară blocată), dat fiind faptul că $K^+$ se opune încetinirii vitezei de conducere a impulsului prin nodul atrioventricular, unul din efectele toxice principale ale glicozizilor digitalici. Potasiul are eficiență deosebită și în ritmurile joncționale, care pot să apară în cursul fibrilației atriale supradigitalizate (Gavrilescu și Luca, 1974). Deși potasiul este contraindicat în blocul atrioventricular, unii autori (Fisch, 1971) consideră că blocul AV de gradul I nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul aritmiilor din intoxicația digitalică, deoarece există o margine de siguranță destul de mare între doza antiaritmică de potasiu și doza care produce deprimarea conducerii atrioventriculare.

*Magneziul.* În trecut, sulfatul de magneziu era utilizat în tratamentul aritmiilor digitalice, fără să se țină seama de concentrația lui serică. Studii experimentale au arătat eficacitatea clorurii de magneziu în tratamentul tahicardiei ventriculare indusă de digitală (Ghani și Smith, 1974). În ultima decadă, s-a demonstrat că hipomagnezemia crește toxicitatea digitalicelor și că tratamentul cu sulfat de magneziu poate îndepărta rapid și permanent susceptibilitatea la intoxicația digitalică la bolnavii cu hipomagnezemie (Seller, 1971 ; Beller și colab., 1974). În condiții clinice, hipomagnezemia se întîlnește în numeroase afecțiuni ca : diaree, diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, drenaj gastrointestinal prelungit, pancreatită acută, ciroză alcoolică, malabsorbție, tireotoxicoză și altele. Hipomagnezemia poate fi sugerată de unde T intens negative, dar ea trebuie confirmată prin dozarea magneziului plasmatic. La bolnavii cu hipomagnezemie, administrarea intravenoasă de sulfat de magneziu, soluție 20%, în doză de 10—20 ml, cu un debit de 1 ml/min., poate îndepărta bigeminismul ventricular sau tahicardia ventriculară indusă de digitală (Gavrilescu și colab., 1978). Se presupune că sulfatul de magneziu reduce pierderea de potasiu din fibra miocardică, fapt care ar explica acțiunea lui antiaritmică. Este posibil ca sulfatul de magneziu să crească concentrația potasiului intracelular, acționînd asupra activității ATP-azei (Neff și colab., 1972). Deoarece ionul de magneziu este o coenzimă pentru ATP-aza din membrana fibrei miocardice, care este inhibată de glicozizii digitalici, s-ar putea ca excesul de magneziu să împiedice această inhibiție (Seller, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

*Difenilhidantoina.* O serie de autori au demonstrat eficacitatea difenilhidantoinei în tratamentul aritmiilor din intoxicaţia digitalică (Lang şi colab., 1965 ; Cohn, 1965 ; Bashour şi colab., 1968 ; Lesbre şi colab., 1969). Drogul reduce aritmiile ventriculare induse de digitală, prin scăderea automatismului centrilor ectopici, indiferent de valoarea potasemiei, dar în cazurile care evoluează cu hipopotasemie, se recomandă întîi corectarea acesteia (Fisch, 1971). Difenilhidantoina este indicată şi eficace îndeosebi în aritmiile digitalice asociate cu tulburări de conducere atrioventriculară de gradul I şi II şi contraindicată în blocul complet (Lesbre şi colab., 1969). În contrast cu efectele apreciabile ale drogului, constatate în aritmiile ventriculare, difenilhidantoina nu are nici un efect în aritmiile supraventriculare. Experimental, s-a constatat că difenilhidantoina creşte toleranţa miocardului la digitalice, fără să reducă efectele inotropice ale acestora (Hlfant şi colab., 1967). Această constatare stă la baza asocierii difenilhidantoinei cu digitalicele, la bolnavii foarte sensibili la glicozizii digitalici. Actualmente, difenilhidantoina este larg utilizată, deoarece, în doze terapeutice, ea nu deprimă conducerea atrioventriculară (Masón şi colab., 1971 ; Rumack şi colab., 1974), ci are acţiune dromotrop-pozitivă la nivelul nodului AV, unde conducerea impulsurilor este încetinită de digitalice. În cazurile de urgenţă, tratamentul se începe prin administrarea intravenoasă de difenilhidantoină (Dilantin), în doză iniţială de 100—250 mg, dizolvată în 10 ml soluţie glucozată 5% şi injectată lent, în ritm de maximum 50 mg/min., sub control electrocardiografic. Se continuă apoi tratamentul cu administrarea pe cale orală de doze de 100 mg la fiecare 6—8 ore, timp de 4—6 zile sau mai mult. Doza de întreţinere este de 300—400 mg/zi (3—4 tablete de Fenitoin). Difenilhidantoina este considerată ca medicamentul cel mai eficace în tratamentul aritmiilor digitalice. Trebuie reţinut însă, că administrată intravenos, într-un ritm mai rapid de 50 mg/min., difenilhidantoina poate provoca hipotensiune arterială şi, în rare cazuri, oprire respiratorie sau moarte subită, a cărei cauză rămîne incomplet lămurită (Unger şi Sklaroff, 1967 ; Gellerman şi Martinez, 1967 ; Goldslager şi Karliner, 1967 ; Zoneraich şi colab., 1976).

*Beta-blocantele.* S-a demonstrat că intoxicaţia cu digoxină poate produce o stimulare simpatică generală, centrală şi periferică. Stimularea simpatică şi descărcarea de catecolamine scad pragul de declanşare a fibrilaţiei ventriculare de către digoxină (Tse şi Han, 1974). Pe baza acestor observaţii, beta-blocantele au fost folosite pentru combaterea aritmiilor induse de digitală, ele acţionînd, printre altele, prin contracararea descărcării de catecolamine. S-a constatat că şi fenitoina se opune efectelor simpatice centrale ale glicozizilor digitalici (Evans şi Gills, 1975). Blocantele receptorilor beta-adrenergici pot fi folosite în cazurile în care nu s-au obţinut rezultate satisfăcătoare cu potasiu sau fenitoină. Propranonolul este indicat în mod special în tahiaritmiile supraventriculare, în doză iniţială de 1—3 mg, injectată intravenos lent, în ritm de 1 mg/min., după care se continuă cu o doză de întreţinere de 80—120 mg/zi. Beta-blocantele agravează tulburările de conducere de la nivelul nodului atrioventricular produse de

Scanned with OKEN Scanner

digitalice și de aceea folosirea lor face obligatorie plasarea unei sonde în ventriculul drept, pentru antrenare electrosistolică. De asemenea, datorită efectelor lor inotropice negative, beta-blocantele nu pot fi folosite la bolnavii cu insuficiență cardiacă, chiar latentă.

*Xilina.* Ca și difenilhidantoina, xilina este indicată în special în tulburările de ritm ventriculare, care apar ca urmare a creșterii automatismului centrilor ectopici și a mecanismelor de reintrare. Xilina are efecte favorabile și în aritmiile joncționale cu prognostic sever și într-un număr limitat de tahicardii ventriculare bidirecționale (Gavrilescu și colab., 1978). Se administrează intravenos în doză inițială de 1—2 mg/kg, în interval de cîteva minute, după care se continuă administrarea în perfuzie intravenoasă, cu un debit de 2—3 mg/min. Depășirea dozei de 4 mg/min. provoacă fenomene toxice, exprimate prin hipotensiune arterială și convulsii epileptiforme, uneori comă.

*Procainamida* se folosește numai în cazurile în care celelalte medicamente nu au dat rezultate sau sînt contraindicate. Se administrează îndeosebi în tratamentul tahicardiei ventriculare, pe cale intravenoasă, în doză de 50—100 mg pînă la maximum 1 000 mg, sub control electrocardiografic. Drogul are dezavantajul că deprimă funcția contractilă a miocardului, scade tensiunea arterială și comportă riscul stopului cardiac. Are însă un avantaj față de xilină : prin efectul ei anticolinergic, pe care xilina nu-l are, procainamida este eficace și în tahicardia supraventriculară. Deoarece procainamida poate produce oprire ventriculară, folosirea ei presupune stimularea electrică endocavitară.

*Verapamilul și disopiramida.* Aceste droguri s-au dovedit ineficace în tratamentul aritmiilor induse de digoxină. Unii autori (Storstein și Landmark, 1975) recomandă însă verapamilul în tahicardia atrială cu bloc AV, pe baza faptului că această tulburare de ritm se produce printr-un mecanism de reintrare la nivelul nodului atrioventricular. Se știe că potențialele de acțiune ale nodului AV sînt în mare măsură determinate de influxul de calciu și că verapamilul antagonizează acest influx (digitalicele cresc influxul de calciu, respectiv pătrunderea calciului în celulă, ca urmare a creșterii intracelulare a sodiului).

*Atropina* este indicată în bradicardiile de origine sinusală sau în tulburările minore ale conducerii atrioventriculare (Budhman, 1967 ; Gaultier și Bismuth, 1978). Datorită acțiunii ei antivagale, mai este indicată în scopul îndepărtării bătăilor ectopice care apar pe fond bradicardic (Gavrilescu și colab., 1978). Se administrează subcutan, în doză de 0,5—1 mg, la intervale de 4—6 ore. Răspunsul la atropină este cu atît mai prompt, cu cît administrarea este mai precoce sau, dacă se poate, imediat după ingestia de digoxină. Rezistența bradicardiei la atropină apare datorită probabil legăturii glicozidului digitalic cu țesutul cardiac și efectelor directe ale digoxinei asupra nodului sinusal și atrioventricular. În cazurile de bradicardie rezistentă la atropină, tratamentul de elecție este stimularea electrică endocavitară, care înlătură imediat bradicardia.

*EDTA.* Sarea sodică a acidului etilendiamintetraacetic este recomandată de unii autori în tratamentul aritmiilor ventriculare și al blo-

Scanned with OKEN Scanner

culuí atrioventricular, induse de digitală. Se dizolvă 0,5—4 g EDTA în 250 ml glucoză 5%, care se perfuzează timp de 30 min. Noi nu recurgem la acest agent chelator.

*Spironolactona* a fost folosită de unii autori în tratamentul preventiv şi curativ al unor aritmii digitalice apărute mai ales în condiţii de hipokaliemie (Gavrilescu şi colab., 1978), dată fiind acţiunea acestui drog de a economisi potasiul. Este indicată îndeosebi la bolnavii cu insuficienţă cardiacă severă, la care toxicitatea digitalică este crescută şi la care utilizarea salureticelor devine periculoasă prin pierderea de potasiu şi creşterea toxicităţii digitalice. La bolnavii supradigitalizaţi se foloseşte calea orală, în doză de 150—200 mg/zi (6—8 tablete a 25 mg), timp de minimum 10 zile.

*Anticorpii antidigitalici.* Anticorpii antidigoxină au fost obţinuţi prima oară în 1966 de Butler şi Chen şi au fost experimentaţi în tratamentul intoxicaţiei cu digoxină de către Schmidt şi Butler (1971). Administrarea de Fab-fragmente de anticorpi specifici antidigoxină a fost aplicată la om, în tratamentul intoxicaţiei digitalice în 1976 de către Smith şi colab. Ulterior, Lloyd şi Smith (1978) au demonstrat că Fab-fragmentele specifice sînt mai eficace în tratamentul intoxicaţiei cu digoxină decît anticorpii în întregime, deoarece acestea, avînd greutate moleculară mai mică, se distribuie rapid în spaţiul interstiţial şi acţionează mai prompt asupra digoxinei, pe care o inactivează. Fab-fragmentele au un timp de înjumătăţire mai mic şi datorită absenţei componentei Fc, nu sînt imunogene. În plus, complexele digoxină şi Fab-fragmentele specifice se excretă mai rapid prin urină decît complexele cu anticorpii intacţi, fapt care grăbeşte eliminarea digoxinei din organism (Butler şi colab., 1977). Experimental, s-a demonstrat eficacitatea anticorpilor antidigoxină în prevenirea şi îndepărtarea fenomenelor toxice din intoxicaţia cu digoxină (Hess şi colab., 1978). Recent, s-au folosit, cu rezultate bune, în intoxicaţia cu lanatosid C, $F(ab')_2$-fragmente de anticorpi specifici antidigoxină (Hess şi colab., 1979).

*Şocul electric extern* este contraindicat în tratamentul tahicardiei ventriculare indusă de digitală, deoarece, prin acţiunea lui depletivă potasică intracelulară, agravează această tulburare ionică majoră din intoxicaţia digitalică. În fibrilaţia ventriculară însă, şocul electric extern rămîne singura soluţie terapeutică posibilă. El nu trebuie aplicat în aritmiile digitalice decît ca ultimă resursă, cînd toate celelalte mijloace terapeutice au fost epuizate. Se descarcă energii mici şi numai după corectarea prealabilă a hipopotasemiei şi administrarea de xilină.

*Electrostimularea endocavitară* are indicaţii în următoarele situaţii : tulburările de conducere atrioventriculare ; bradicardiile sinusale severe, prin deprimarea automatismului cardiac sau bloc sinoatrial ; aritmiile provocate prin creşterea automatismului sau prin mecanisme de reintrare. Electrostimularea endocavitară permite folosirea fără riscuri şi a antiaritmicelor care deprimă conducerea, ca de exemplu beta-blocantele şi procainamida. Metoda nu este lipsită de riscuri, deoarece poziţionarea sondei-electrod în ventriculul drept poate fi urmată de aritmii grave şi în special de fibrilaţie ventriculară. Aceste aritmii se produc în intoxi-

Scanned with OKEN Scanner

caţiile severe şi pot fi prevenite prin administrarea intravenoasă de difenilhidantoină. Antrenarea electrosistolică se efectuează timp de 4—10 zile, pînă cînd semnele electrocardiografice şi biologice de intoxicaţie digitalică dispar. Stimularea trebuie să se facă cu o frecvenţă suficient de rapidă, pentru a atenua efectele bradicardiei şi a evita reintrările. Actualmente, se consideră că frecvenţa optimă de stimulare este de 70—80/min. O stimulare mai rapidă poate duce la apariţia de postpotenţiale, sursă de aritmii. Electrostimularea ventriculară presupune, printre altele, supravegherea *pacemaker*-ului extern, pentru evitarea fenomenului R/T (Gaultier şi Bismuth, 1978). Stimularea electrică endocavitară a fost aplicată şi în cazurile de oprire atrială şi ventriculară (Citrin şi colab., 1973). În tahiaritmiile severe, care ameninţă viaţa bolnavului, cardioversia prin stimulare electrică rapidă este eficace, dar comportă riscuri (Mason şi colab., 1971). După Lehmann şi colab. (1978), electrostimularea este mai frecvent necesară în intoxicaţia digitalică însoţită de hipokaliemie (în 72% din cazuri) decît în cea însoţită de normokaliemie (37%).

## Antiaritmicele

Medicamentele antiaritmice sînt substanţe care au proprietatea de a preveni sau de a îndepărta diferitele tulburări de ritm, independent de originea acestora. Aceste medicamente, cu structură chimică foarte diferită, acţionează prin mecanisme diverse dar au comun efectul antiaritmic. În raport cu proprietăţile lor electrofiziologice, antiaritmicele au fost clasificate de Vaughan-Williams (1972) în patru grupe (tabelul 17—3). Datorită cardiotoxicităţii lor mari intoxicaţia acută cu antiaritmice se situează printre intoxicaţiile medicamentoase cele mai grave, care dau o mortalitate de aproximativ 20%, faţă de indicele de mortalitate de 1% al intoxicaţiilor cu medicamente, în general (Larcan şi colab., 1978).

*Tabelul 17—3*

**Clasificarea antiaritmicelor în raport cu proprietăţile lor electrofiziologice (după Vaughan-Williams, 1972)**

| | |
|---|---|
| *Grupa 1* — Antiaritmice cu efect stabilizant de membrană | |
| Ajmalina | Disopiramida |
| Alprenololul | Lidocaina (xilina) |
| Chinidina | Oxprenololul |
| Chinina | Procainamida |
| Difenilhidantoina | Propranololul |
| *Grupa 2* — Antiaritmice cu efect simpatolitic sau adrenolitic-betalitic | |
| Bretiliu tosilat | Practololul |
| Pindololul | Propranololul |
| *Grupa 3* — Antiaritmice care prelungesc durata potenţialului de acţiune | |
| Amiodarona | Sotalolul |
| *Grupa 4* — Antiaritmice care inhibă pătrunderea ionului de calciu în celulă şi deci contracţia musculară | |
| Verapamilul | |

**Chinidina.** Chinidina, izomerul dextrogir al chininei, este un alcaloid natural, care se găseşte în arborele de China (*Cinchona*). Formula ei structurală este redată în figura 17—2. Este o substanţă insolubilă în apă, cu gust amar, dar sărurile sale (sulfatul, clorhidratul, gluconatul, lactatul şi altele) sînt solubile în apă, în proporţii diferite. Chinidina reprezintă prototipul medicamentelor antiaritmice şi, deşi a fost introdusă în practica medicală încă din 1918, ea rămîne şi astăzi antiarit-

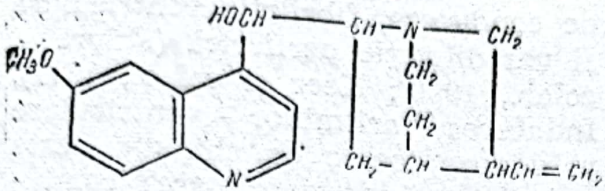

*Fig. 17—10* — Formula structurală a chinidinei.

micul de bază în terapia de întreţinere. Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale chinidinei sînt redate în tabelul 17—4.

*Metabolism, toxicitate.* Chinidina se absoarbe aproape complet din tractul gastrointestinal, cantităţile care se regăsesc în scaun fiind mai mici de 50%. Viteza de absorbţie, ca şi concentraţiile maxime din sînge, variază în funcţie de diferitele preparate orale (Ochs şi colab., 1978). Astfel, concentraţia maximă a unei singure doze orale de gluconat de chinidină este cu 60% mai mică şi este atinsă cu două ore mai tîrziu decît cea de sulfat de chinidină. O doză de sulfat de chinidină, administrată oral, atinge concentraţia plasmatică maximă după 2—4 ore de la ingestie. Aproximativ 80% din chinidina plasmatică se găseşte legată de proteinele plasmatice. Concentraţia terapeutică optimă în plasmă este de 4—8 mg/litru, concentraţiile mai mari de 10 mg/litru generînd fenomene toxice. Prin urmare, marginea de siguranţă între doza terapeutică şi cea toxică este foarte mică, ceea ce explică frecvenţa fenomenelor toxice observate în tratamentul cu acest drog. Concentraţia terapeutică optimă se realizează administrînd lent doza de 200—400 mg la intervale de 4—6 ore. O singură doză de 200—400 mg sulfat de chinidină realizează o concentraţie maximă în sînge de 2—4 mg/litru, în 2—3 ore şi numai repetarea acestei doze la intervale de

*Tabelul 17—4*

**Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale chinidinei**

A — EFECTELE ELECTROFIZIOLOGICE ŞI ELECTROCARDIOGRAFICE

*1* — Stabilizează membrana celulelor miocardice (diminuează transferul transmembranar de cationi: $Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$).

*2* — Creşte perioada refractară efectivă (PRE).

*3* — Creşte durata potenţialului de acţiune (PA), cu excepţia PA a fibrelor Purkinje.

4 — Creşte raportul PRE/PA.

*5* — Scade viteza de conducere a impulsului la nivelul atriilor, reţelei Purkinje şi la nivelul joncţiunii acesteia cu celulele musculare ventriculare contractile (prin alungirea perioadei refractare absolute şi a pantei de depolarizare diastolică spontană).

*6* — Scade automatismul *pacemaker*-ilor atriali şi ventriculari (prin încetinirea depolarizării diastolice spontane, mai ales la nivelul atriilor).

*7* — Scade excitabilitatea celulelor contractile ventriculare (prin creşterea potenţialului prag).

*8* — Are efect vagolitic, crescînd indirect viteza de conducere a impulsului la nivelul nodului atrioventricular.

*9* — Lărgeşte complexul QRS (semn de toxicitate).

*10* — Alungeşte intervalul Q—T.

*11* — Deprimă uşor segmentul ST şi aplatizează undele T.

B — EFECTE HEMODINAMICE

*1* — Deprimă contractilitatea miocardică (efect inotropic negativ).

*2* — Scade rezistenţa vasculară periferică, prin deprimarea fibrelor musculare din pereţii vaselor (vasodilataţia periferică este provocată, în parte, şi de blocarea receptorilor alfa-adrenergici); efectul este mai pronunţat în administrarea parenterală.

*3* — Sc de tensiunea arterială şi debitul cardiac, crescînd în acelaşi timp, presiunea telediastolică ventriculară stîngă.



Scanned with OKEN Scanner

4—6 ore determină, printr-un efect de oarecare cumulare, concentrații de 4—8 mg/litru. Chinidina difuzează din sînge în toate țesuturile. Studii experimentale (Faucon și colab., 1969) au arătat că organele în care chinidina se fixează în concentrația cea mai mare sînt în primul rînd plămînul și rinichiul, apoi ficatul și splina. Concentrația drogului în miocard rămîne moderată, deși sediul acțiunii principale a chinidinei rămîne tocmai miocardul. Mușchiul striat fixează cantități de chinidină mai mici decît miocardul, ca dealtfel și creierul. Cantitatea cea mai mică se fixează la nivelul țesutului celular subcutanat. Doza nu influențează proporția de fixare a chinidinei în diferitele țesuturi. Este important de reținut că în miocardul ventricular chinidina se fixează în proporție dublă decît în cel atrial. Chinidina se metabolizează în cea mai mare parte la nivelul ficatului. Ea se elimină prin urină, ca atare, în proporții de 10—50%, iar restul sub formă de metaboliți, în principal, derivați carbostirilici. Mecanismul excreției renale a chinidinei nu este încă pe deplin lămurit. Se pare că drogul este nu numai filtrat la nivelul glomerulilor, dar și secretat la nivelul tubilor proximali. Este posibilă și o reabsorbție neionică pasivă, la nivelul tubilor distali (Gerhardt și colab., 1969). Modificările pH-ului urinar cresc sau scad semnificativ excreția de chinidină prin urină (Gerhardt și colab., 1969 ; Reimold și colab., 1973). Astfel, acidifierea urinii intensifică mult excreția chinidinei, în timp ce alcalinizarea o scade de circa patru ori. Toxicitatea chinidinei se exprimă în special prin tulburări cardiovasculare : scăderea excitabilității miocardului și a forței lui de contracție, alungirea timpului de conducere, fibrilație ventriculară și vasodilatație periferică (Faivre și colab., 1968 ; Keer și colab., 1971). Inducerea aritmiilor ventriculare prin doze toxice de chinidină este strîns legată de deprimarea conducerii intraventriculare, care permite apariția fenomenului de reintrare. În cazurile severe, toxicitatea se exprimă prin hipotensiune arterială și lărgirea complexelor QRS. În doze mai mari decît cele terapeutice, chinidina produce fenomenul de cinchonism. În rare cazuri, drogul produce reacții de hipersensibilizare, urmate de trombocitopenii și, excepțional, de leziuni hepatice (Herman și Bassan, 1975). Cele mai grave efecte toxice sînt sincopa chinidinică sau moartea subită aritmică, provocată de tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară. Mecanismul acestor aritmii chinidinice nu este cunoscut ; e posibil ca ele să fie legate de efectele chinidinei asupra perioadei refractare și asupra vitezei de conducere a impulsului în miocardul ventricular (Lucchesi, 1977). Chinidina crește toxicitatea digoxinei. Astfel, Leahey și colab. (1978) au constatat că administrarea de chinidină, la bolnavii digitalizați cu digoxină, este urmată de creșterea concentrației plasmatice a digoxinei de la 1,4 ng/ml la 3,2 ng/ml, paralel cu simptomele și semnele de toxicitate digitalică (anorexie, greață, vărsături, tahicardie ventriculară, moarte subită). De aceea, administrarea concomitentă de digoxină și chinidină impune o strictă supraveghere clinică și monitorizarea ecg a bolnavului. Nu se cunoaște mecanismul interacțiunii dintre chinidină și digoxină. Administrarea intravenoasă de gluconat de chinidină, în doze adecvate, care determină concentrații plasmatice terapeutice (37

Scanned with OKEN Scanner

mg/litru) în numai 15 min., este urmată de fenomene toxice (hipotensiune, greaţă, vărsături, transpiraţii) în 10% din cazuri (Hirschfeld şi colab., 1977). Toxicitatea chinidinei creşte în insuficienţa renală, în care excreţia renală a drogului este diminuată.

*Simptome şi semne.* Ingerată în doze mari, chinidina produce tulburări digestive, neurosenzoriale şi cardiovasculare. Tulburările digestive constau în greţuri, vărsături şi diaree, iar cele neurosenzoriale, în ţiuituri în urechi, cefalee, tulburări de vedere (vedere încețoșată, tulburări în percepţia culorilor, diplopie, orbire nocturnă), scăderea acuităţii auditive, vertije, letargie, convulsii, comă. Tulburările cardiovasculare constau în hipotensiune arterială (în special la vîrstnici), diferite tulburări de ritm şi de conducere şi modificări ale electrocardiogramei (accentuarea undei U ; lărgirea, difazismul, aplatizarea şi, uneori, inversarea undei T ; subdenivelare de ST ; alungirea intervalului Q—T peste 45% din cel normal ; alungirea intervalului P—R ; lărgirea complexului QRS). Woie şi Yri (1974) prezintă un caz de intoxicaţie acută după ingestia de 20 g de chinidină, la care tulburările au constat din letargie, insuficienţă respiratorie, hipotensiune arterială, anurie, dispariţia undelor P şi lărgirea complexelor QRS. Concentraţia cea mai mare de chinidină a fost de 13,5 mg/litru. În ceea ce priveşte sincopele chinidinice, acestea pot să apară atît la doze terapeutice, cît şi după doze toxice, în funcţie de sensibilitatea individuală (VanderArk şi colab., 1976 ; Pasquier şi Boutonnet, 1977). Asociaţia chinidinei cu digitalicele, hiponatremia, hiper- şi hipokaliemia şi acidoza cresc cardiotoxicitatea chinidinei, putînd precipita sincopa, chiar la bolnavii la care se administrează doze terapeutice de chinidină. Sincopa chinidinică este rezultatul unei pauze cardiace, unei tahicardii sau fibrilaţii ventriculare sau al unei torsade a vîrfului. Ea apare în 4% din cazuri ca o complicaţie a tratamentului cu chinidină a *flutter*-ului şi fibrilaţiei atriale (în scopul restaurării ritmului sinusal normal — Rokseth şi Storstein, 1963), dînd o mortalitate de 11,5%. Deoarece sincopa chinidinică nu este legată de doză, atît tratamentul cu chinidină, cît şi intoxicaţiile acute cu acest drog comportă riscul acestei grave complicaţii. Chinidina poate să provoace şi reacţii de sensibilizare, exprimate clinic prin hipertermie, erupţii cutanate, purpură trombocitopenică, bronhospasm, urticarie, anemie hemolitică şi agranulocitoză fără trombocitopenie (Barzel, 1967).

*Tratamentul.* În cazurile de supradozaj, cînd durata complexului QRS depăşeşte 50% din cea normală, se întrerupe administrarea drogului sau se reduce doza. În intoxicaţia acută prin ingestia de doze masive de chinidină, se practică spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat (p. 76), după care se administrează un purgativ salin. Măsurile terapeutice prin care se urmăreşte grăbirea eliminării toxicului, şi anume diureza forţată şi metodele de dializă, au eficacitate limitată, deoarece chinidina circulă în sînge legată de proteinele plasmatice în proporţie de 80%. Cu toate acestea, unii autori (Markham şi colab., 1967 ; Donadino şi colab., 1968) consideră diureza forţată ca metoda cea mai eficace pentru eliminarea toxicului. Dializa peritoneală nu creşte semnificativ eliminarea chinidinei (Donadino şi

Scanned with OKEN Scanner

colab., 1968). În ceea ce privește hemodializa, aceasta a fost folosită cu rezultate satisfăcătoare pentru îndepărtarea fenomenelor toxice nervoase și cardiace din intoxicația acută cu chinidină (Reimold și colab., 1973). Cantitatea de chinidină îndepărtată în cursul hemodializei nu depășește 10—36 mg/oră. Se consideră că hemodializa cu lichid de dializă sărac în potasiu este metoda cea mai eficace de epurare a toxicului în intoxicațiile grave (Woie și Yri, 1974). Efectele cardiotoxice pot fi contracarate printr-un aport exogen adecvat de sodiu, pe baza observației potrivit căreia în mod normal, în timpul fazei zero a potențialului de acțiune și al perioadei refractare efective, se produce un influx de sodiu în fibra miocardică. Chinidina, care este un deprimant al membranei fibrelor miocardice, are proprietatea de a bloca intrarea sodiului în celulă în timpul depolarizării acestei membrane (Singh și Hauswirth, 1974). Creșterea concentrației ionilor de sodiu, prin intervenție terapeutică, tinde să anuleze acțiunea chinidinei și să readucă la normal viteza de creștere a potențialului de acțiune (faza zero) și durata perioadei refractare efective. Folosirea soluției de clorură de sodiu, în tratamentul intoxicației cu chinidină, a fost recomandată cu două decade în urmă (Bellet și colab., 1959 ; Yu-Chen, 1960). Ulterior, la tratamentul cu clorură de sodiu s-a adăugat cel cu lidocaină, care scade durata potențialului de acțiune (fazele 0, 1, 2, 3 și 4), antagonizînd chinidina, care are un efect toxic opus (Rosen și Hoffmann, 1973 ; Singh și Hauswirth, 1974). Clorura de sodiu se poate administra sub formă de ser fiziologic sau sub formă de soluție hipertonică (Dellocchio și colab., 1976). Alți autori au preconizat lactatul de sodiu, pentru contracararea efectelor cardiotoxice ale chinidinei. Se instituie o perfuzie de 250 ml soluție molară de lactat de sodiu, cu un ritm de 5—10 ml/min. (Bellet și colab., 1956). În cazurile severe, doza poate fi crescută în primele 6 ore pînă la 750 ml. Concomitent se administrează și doze adecvate de clorură de potasiu, pentru a se evita riscul hipokaliemiei severe. Alți autori recomandă THAM 0,3 M în ser fiziologic, care se perfuzează într-un ritm de 10 ml/min., pînă la dispariția modificărilor ecg. Această metodă ar fi mai eficace decît administrarea lactatului de sodiu. Sincopa chinidinică poate fi combătută prin administrarea intravenoasă de 150 mg tosilat de bretiliu, timp de 30 min. (VanderArk și colab., 1976). Perfuzarea într-un ritm mai rapid este urmată de eliminarea excesivă a drogului și de scăderea cantității care se fixează pe miocard. Se pare că tosilatul de bretiliu este medicamentul de elecție în tratamentul aritmiilor induse de chinidină, responsabile de sincopa chinidinică. Tosilatul de bretiliu scurtează perioada refractară, care este prelungită de către chinidină (DeAzevedo și colab., 1974). Sincopa chinidinică, respectiv aritmia care o produce, poate fi combătută și prin administrarea de lidocaină, în doză inițială de 50—100 mg *in bolus*, urmată de perfuzarea acesteia în ritm de 2 mg/min. (Kaplinsky și colab., 1972). Pentru combaterea hipotensiunii, unii autori au recomandat catecolaminele sau angiotensina, iar pentru prevenirea asistoliei, stimularea electrică endocavitară. În formele severe, se tratează șocul (p. 155), insuficiența respiratorie acută (p. 142), insuficiența

Scanned with OKEN Scanner

renală (p. 217) şi se aplică măsurile de resuscitare cardiorespiratorie (p. 163) în cazurile de oprire a circulaţiei.

**Blocantele receptorilor beta-adrenergici** sînt medicamente care blochează selectiv receptorii beta-adrenergici şi care au, pe lîngă alte efecte farmacodinamice, şi efecte antiaritmice pronunţate. În tabelul 17—5 sînt redate sumar proprietăţile farmacologice ale acestor droguri. Ele sînt eficace în toate aritmiile, cu excepţia celor din infarctul miocardic acut. Prototipul blocantelor beta-adrenergice cu proprietăţi antiaritmice este propranololul, a cărui structură chimică este redată

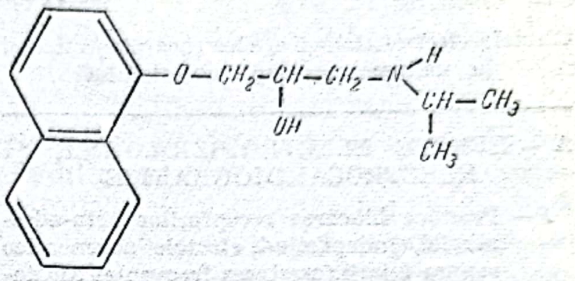

*Fig. 17—11* — Propranololul.

în figura 17—11 şi ale cărui efecte electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice sînt cuprinse în tabelul 17—6. La nivelul inimii, beta-blocantele se opun aritmiilor cu suport simpatic (efort, adrenalină, anestezie), deprimă forţa contractilă a miocardului şi conducerea atrială

*Tabelul 17—5*

**Proprietăţile farmacologice ale beta-blocantelor**

| Nr crt. | Denumirea comună | Denumirea comercială | Efect cardioselectiv | Efect simpatico-mimetic intrinsec | Efect stabilizator de membrană |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Acebutolol | Sectral | + | ± | + |
| 2 | Alprenolol | Aptin<br>Betacard<br>Betaptin | − | + | ++ |
| 3 | Atenolol | Tenormin | + | − | − |
| 4 | Metoprolol | Betaloc<br>Lopressor<br>Seloken | + | − | − |
| 5 | Oxprenolol | Trasicor | − | + | ++ |
| 6 | Pindolol | Visken | − | + | ± |
| 7 | Propranolol | Avlocardyl<br>Dociton<br>Inderal | − | − | + |
| 8 | Sotalol | Beta-Cardine<br>Beta-Cardone<br>Sotacor | − | − | ± |
| 9 | Timolol | Blocadren | − | − | − |

*Tabelul 17—6*

**Efectele electrofiziologice, electrocardiografice și hemodinamice ale propranololului**

A — EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE

1 — Produce blocarea receptorilor beta-adrenergici, îndepărtînd efectele adrenergice asupra inimii (creșterea frecvenței cardiace și a forței de contracție a fibrei miocardice; creșterea conductibilității impulsului la nivel atrioventricular).

2 — Stabilizează membrana celulelor miocardice, prin diminuarea transferului transmembranar de cationi ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$).

3 — Scade automatismul nodului sinusal (efect bradicardic), prin încetinirea depolarizării diastolice spontane.

4 — Scade perioada refractară efectivă (PRE).

5 — Scade durata potențialului de acțiune (PA).

6 — Crește raportul PRE/PA.

7 — Scade viteza de conducere a impulsului atît prin efect direct, cît și indirect (prin blocarea receptorilor beta-adrenergici, favorizînd dispariția aritmiilor produse prin mecanismul reintrării).

8 — Scade excitabilitatea miocardului.

9 — Scade automatismul centrilor ectopici, mai ales la nivelul etajului atrial.

10 — Scurtează intervalul Q—T.

B — EFECTE HEMODINAMICE

1 — Scade frecvența ventriculară.

2 — Scade forța de contracție a miocardului (efect inotropic negativ), cu următoarele consecințe: scade debitul pe bătaie; scade viteza cu care se dezvoltă presiunea intraventriculară; scade viteza de ejecție; crește dimensiunea telediastolică ventriculară.

3 — Scade sau împiedică răspunsul inotropic și cronotropic pozitiv al inimii la efort.

și atrioventriculară, prin blocarea efectelor inotrope și dromotrope pozitive ale catecolaminelor. Au și un efect inotropic negativ direct, prin inhibarea acumulării sarcoplasmice de calciu și activarea ATP-azei miofibrilare. Aceste efecte se traduc prin scăderea debitului cardiac, scăderea travaliului inimii și reducerea consumului de oxigen la nivelul miocardului. Beta-blocantele produc reducerea calibrului bronhiilor care au în peretele lor mușchi netezi. Unele beta-blocante ca alprenololul, oxprenololul, pindololul, practololul, au acțiune simpaticomimetică intrinsecă. Efectul intrinsec betastimulant, care apare paradoxal, se explică prin asemănarea lor structurală cu izoprenalina (izoproterenolul), betastimulant specific. Propranololul, oxprenololul și alprenololul inhibă schimbul ionic transmembranic, ca și chinidina (sînt substanțe „quinidine-like"). Electrofiziologic, rezultă o reducere a excitabilității miocardice, o creștere a pragului electric de fibrilare și o scădere a conducerii. Rareori, ele produc hipoglicemie (în special la diabeticii tratați cu insulină). Actualmente, beta-blocantele au o largă întrebuințare în medicina clinică (Morrelli, 1973). Ele sînt utilizate singure sau în combinație cu alte droguri, în tratamentul aritmiilor de origine ventriculară sau supraventriculară, anginei pectorale, cardiomiopatiilor obstructive, hipertensiunii arteriale esențiale și tireotoxicozei. Blocantele beta-adrenergice pot fi utile la unii bolnavi cu sindroame hiperkinetice, cefalei migrenoase, tremor esențial, anxietate, psihoze, *acneea vulgaris*, dezalcoolizare, șoc septic (Frishman și Silverman, 1979).

*Metabolism, toxicitate.* Absorbția, distribuția, biotransformarea, eliminarea, ca și toxicitatea beta-blocantelor diferă de la un produs la altul. Propranololul se absoarbe bine pe cale digestivă, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 90 min. de la ingestia unei doze unice. Concentrația plasmatică la care apare efectul betablocant al propranololului este de 5—50 micro-

Scanned with OKEN Scanner

grame/ml, iar cea la care apare efectul antiaritmic, de 40—85 micrograme/ml (Coltart şi colab., 1971). După absorbţie, drogul se distribuie rapid în ţesuturi, îndeosebi în plămîni, ficat, rinichi, creier şi miocard. Propranololul este metabolizat în ficat şi eliminat prin urină. Proporţia de betablocant care se elimină complet netransformat prin urină este foarte diferită de la un compus la altul. Astfel, cota de eliminare cu atare, prin urină, este de 2% pentru alprenolol, 5% pentru propranolol şi oxprenolol, 40% pentru pindolol, 85% pentru practolol şi 90% sotalol. De asemenea, timpul mediu de înjumătăţire variază între 2—12 ore, în funcţie de produs (2—3 ore pentru propranolol şi 8—12 pentru practolol). Marginea de siguranţă între doza toxică şi cea terapeutică este foarte mare pentru majoritatea beta-blocantelor, iar toleranţa individuală este variabilă (Favarel-Garrigues şi colab., 1978). Astfel, unii bolnavi au tolerat doze terapeutice pînă la 4 g de propranolol pe zi (Boakes şi Boerre, 1973) şi doze foarte mari, în scop de suicid (Wermut şi Woscicki, 1973). Dimpotrivă, doze mici de propranolol pot fi urmate de colaps, cînd sînt administrate la bolnavi cu insuficienţă cardiacă preexistentă. În doze mari, unii dintre aceşti compuşi (acebutolol, aprenolol, oxprenolol, propranolol) au proprietăţi asemănătoare cu chinidina în ceea ce priveşte efectul stabilizant de membrană, alături de cel blocant betaadrenergic (Frishman şi Silverman, 1979). Beta-blocantele care au acţiune parţial agonistă sau proprietăţi simpaticomimetice intrinsece (acebutolol, alprenolol, oxprenolol şi pindolol) provoacă blocarea şi, în acelaşi timp stimularea receptorilor betaadrenergici, cînd sînt folosite în doze mari (Frishman şi Silverman, 1979). Unii compuşi sînt cardioselectivi (tabelul 17—6), adică antagonizează betareceptorii din miocard, în doze mai mici decît cele necesare pentru acelaşi efect, la nivelul altor ţesuturi. Această proprietate este de asemenea legată de doză şi devine mai puţin importantă pe măsura creşterii concentraţiei plasmatice a drogului (Frishman şi Silverman, 1979). Toxicitatea beta-blocantelor se exprimă prin tulburări cardiovasculare, respiratorii, hipoglicemie şi, mai rar, prin tulburări digestive şi nervoase. Fenomenele toxice secundare apar mai ales în cazul tratamentelor cu compuşi necardioselectivi şi lipsiţi de acţiune simpaticomimetică intrinsecă. Toxicitatea este mai mică la subiecţii tineri, cu miocardul indemn, şi mai mare la vîrstnici, cu miocardul alterat, ca de exemplu la cei cu cardiopatie ischemică avansată.

*Simptome şi semne.* Pînă la ora actuală, numărul cazurilor de intoxicaţie acută comunicate în literatura medicală, depăşeşte cifra de 50 (Favarel-Garrigues şi colab., 1977 ; Frishman şi colab., 1979). În cele mai multe cazuri, este vorba de intoxicaţia cu propranolol, oxprenolol şi metoprolol. Primele simptome şi semne de intoxicaţie acută apar după 20 min.—3 ore de la ingestie şi se instalează fie progresiv, fie brutal, sub forma unui accident cardiovascular. În intoxicaţia cu propranolol şi cea cu oxprenolol, simptomatologia este dominată de tulburări cardiovasculare, la care se adaugă tulburări respiratorii, neuropsihice şi altele. Tulburările cardiovasculare constau în esenţă în bradicardie şi hipotensiune arterială, care pot evolua către şoc şi asistolie. În intoxicaţia cu pindolol, beta-blocant cu

Scanned with OKEN Scanner

efecte simpaticomimetice intrinsece, bolnavul poate prezenta tahicardie și hipertensiune arterială. De asemenea, în intoxicația cu agenți cardioselectivi (atenolol, metoprolol), bradicardia poate lipsi. Electrocardiograma pune în evidență : bradicardie sinusală, mai mult sau mai puțin accentuată ; dispariția activității atriale, respectiv a undelor P ; mai rar, alungirea intervalului P—R și bloc atrioventricular ; excepțional de rar, bloc de ramură tranzitoriu (Favarel-Garrigues și colab., 1978). În cele mai multe din observațiile comunicate, bolnavii nu au prezentat tulburări de conducere intraventriculară. Totuși, Frishman și colab. (1979) au pus în evidență tulburări de conducere intraventriculară în trei din cele patru cazuri de intoxicație acută cu propranolol pe care le-au comunicat. Lărgirea complexului QRS este legată de doză și exprimă efectele chinidinice ale propranololului asupra conducerii intraventriculare. În trei cazuri studiate de noi, am constatat lărgirea complexului QRS peste valorile normale. La bolnavii cu miocard alterat și mai rar la cei cu cord indemn, intoxicația acută poate evolua cu edem pulmonar acut (Offenstadt și colab., 1976 ; Favarel-Garrigues și colab., 1978). Bronhospasmul este mai rar întîlnit (Ward și Jones, 1976), ca și deprimarea respirației de origine centrală. Deși beta-blocantele se opun efectului de glicogenoliză pe care-l au catecolaminele, hipoglicemia este foarte rar întîlnită în intoxicația acută cu aceste substanțe (Hesse și Pedersen, 1973). În ciuda faptului că beta-blocantele se fixează în cantități mari în creier (Khan și Muscat-Baron, 1977), manifestările neurologice sînt rare în intoxicația acută. Unele cazuri au evoluat cu comă sau convulsii, dar patogenia acestor tulburări neurologice rămîne incertă, deoarece ele au apărut la bolnavi cu bradicardie și colaps. Evoluția și prognosticul intoxicațiilor acute cu beta-blocante sînt favorabile, tulburările clinice dispărînd în 24 de ore. Au fost comunicate și cazuri de intoxicație acută cu evoluție fatală (Khan și Muscat-Baron, 1977).

*Tratamentul.* Bolnavii trebuie internați de urgență pentru prevenirea riscului agravării tulburărilor cardiovasculare. În primele trei ore de la ingestia toxicului, spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat este obligatorie. După spălătură, se administrează, pe cale orală sau pe sonda gastrică, 30—50 g de cărbune activat și un purgativ salin. Diureza forțată și metodele de dializă sînt ineficace în intoxicația cu propranolol, deoarece drogul se leagă de proteinele plasmatice, în proporție de aproximativ 95%. Este posibil ca metodele de dializă să fie eficace în intoxicațiile cu compuși mai solubili în apă și legați de proteine într-o proporție mai mică decît propranololul, dar ele nu au fost încercate. Bradicardia nu este influențată de cele mai multe ori de administrarea de atropină intravenos (Ducret și colab., 1978), dar ea poate fi combătută cu izoproterenol intravenos, în perfuzie, în doză de 0,025—1 mg/min. (0,2 mg/min., în unele cazuri). În cazurile de bradicardie severă, doza inițială de izoproterenol injectată intravenos poate fi 0,2—0,4 mg, iar doza totală poate ajunge la 40 mg/24 de ore. A fost comunicat un caz la care s-a administrat 115 mg de izoproterenol în interval de 65 de ore (Lagerfelt și Mattel, 1976). În cazul în care izoproterenolul, prin acțiunea lui vasodilatatoare periferică agravează hipotensiunea arte-

Scanned with OKEN Scanner

rială, se renunţă la acest drog şi se administrează dobutamină, beta-stimulant cardioselectiv (Sonnenblick şi colab., 1979). Dacă hipotensiunea arterială este severă de la început, se administrează noradrenalină sau dopamină. În cazurile în care bradicardia nu dispare după administrarea de izoproterenol, se încearcă glucagonul, care creşte frecvenţa cardiacă şi îmbunătăţeşte conducerea atrioventriculară prin mecanisme neadrenergice. Glucagonul se administrează intravenos, în doză iniţială, *in bolus*, de 15 micrograme/kg, timp de un minut, după care se perfuzează în doză de 1—5 mg/oră. Glucagonul poate fi administrat concomitent cu izoproterenol sau dobutamin. Dacă prin aplicarea mijloacelor farmacologice menţionate, bradicardia persistă, se recurge la antrenare electrosistolică, măsură terapeutică indicată şi în caz de bloc atrioventricular sau tulburări de ritm. Hipotensiunea arterială poate fi provocată de bradicardie, deprimarea contractilităţii miocardice sau de o tulburare nervoasă centrală (Nies şi Shand, 1975). Cînd hipotensiunea este provocată de deprimarea contractilităţii miocardice, glucagonul este drogul de elecţie, deoarece el activează adenilciclaza şi creşte contractilitatea miocardului prin mecanisme diferite de cele ale catecolaminelor, iar efectul inotropic pozitiv nu este blocat de beta-blocante (Kosinski şi Malindzak, 1973). În intoxicaţiile care evoluează cu bronhospasm, se administrează aminofilină intravenos, în doză iniţială de 5 mg/kg, în interval de 15—20 min., după care se continuă cu o perfuzie de 0,9 mg/kg/oră, în aşa fel încît concentraţia plasmatică de aminofilină să se menţină în limitele de 10—20 micrograme/ml. Convulsiile provocate de acţiunea beta-blocantelor asupra sistemului nervos central pot fi controlate prin administrarea de diazepam intravenos (p. 180).

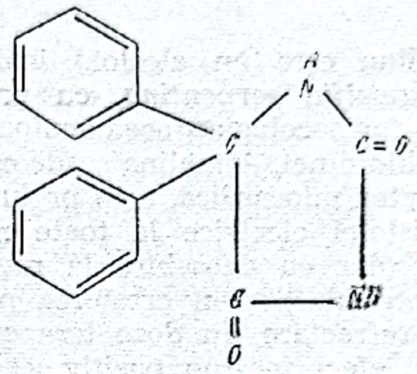

*Fig. 17—12* — Difenilhidantoina.

**Difenilhidantoina** este o substanţă înrudită structural cu barbituricele (fig. 17—12), care are proprietăţi anticonvulsivante şi antiaritmice. Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale drogului sînt cuprinse în tabelul 17—7. Into-

*Tabelul 17—7*

**Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale difenilhidantoinei**

| |
|---|
| A — EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE ŞI ELECTROCARDIOGRAFICE |
| *1* — Scade perioada refractară efectivă (PRE) şi durata potenţialului de acţiune (PA). |
| *2* — Creşte raportul PRE/PA. |
| *3* — Ameliorează conducerea atrială. |
| *4* — Creşte viteza de conducere a impulsului prin nodul atrioventricular şi sistemul Purkinje. |
| *5* — Scade automatismul centrilor ectopici, îndeosebi în intoxicaţia digitalică (atenuează panta de depolarizare diastolică spontană). |
| *6* — Poate scurta intervalele P—R şi Q—T. |
| B — EFECTE HEMODINAMICE |
| *1* — Poate scădea debitul cardiac şi poate creşte presiunea telediastolică ventriculară stîngă. |
| *2* — Poate scădea tensiunea arterială. |

xicația acută cu difenilhidantoină (Fenitoin) este prezentată în capitolul 14. Cazurile de intoxicație acută se produc mai ales la bolnavii epileptici în tratament cronic cu Fenitoin.

**Ajmalina** este un alcaloid izolat din *Rauwolfia serpentina*, cu proprietăți farmacologice asemănătoare cu ale chinidinei. Ajmalina scade excitabilitatea miocardică, prin prelungirea sistolei electrice la toate nivelurile (dar cu deosebire la nivel intraventricular), prin creșterea perioadei refractare. În doze terapeutice, are efect inotrop pozitiv, ceea ce permite administrarea ei la bolnavii cu insuficiență cardiacă. În doze toxice, produce deprimarea funcției contractile a miocardului.

*Metabolism, toxicitate.* Ajmalina se absoarbe și difuzează rapid în țesuturi, unde concentrația ei ajunge la valori de 4 ori mai mari decît în sînge. Se metabolizează predominant la nivelul ficatului, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ două ore. Se elimină rapid prin rinichi, eliminare care se face practic total în 8 ore. Ajmalina se comportă la nivelul fibrei miocardice ca un stabilizator de membrană, care diminuează permeabilitatea pasivă a acesteia pentru ionii de sodiu și potasiu. Doza terapeutică este de 2 mg/kg, iar doza toxică, depășește 15—20 mg/kg. Toxicitatea ajmalinei este strîns legată de acțiunea ei asupra miocardului : în doze mari, provoacă tulburări ale conducerii intraventriculare și favorizează apariția circuitelor de reintrare, generatoare de tahicardie ventriculară. Acțiunea inotropică negativă a drogului, care apare în urma ingestiei de doze toxice, este responsabilă de insuficiența cardiacă prin insuficiență miocardică. În formele grave, se produce oprirea inimii.

*Simptome și semne.* Manifestările clinice ale intoxicației acute apar la aproximativ o oră de la ingestia toxicului și sînt aproape exclusiv cardiovasculare, manifestările digestive și neurologice, ca cele de tipul obnubilării sau al comei convulsive, fiind excepționale și deseori provocate de medicamente asociate. Tulburările cardiace sînt constante și foarte asemănătoare cu cele provocate de chinidină (Poisot și colab., 1976 ; Conso, 1979). Tulburările de conducere sînt însă mai frecvente și mai marcate decît în intoxicația cu chinidină : bloc AV de diferite grade și bloc intraventricular. Electrocardiograma pune în evidență lărgirea complexelor QRS cu aspect de bloc de ramură dreaptă sau de bibloc și modificări de fază terminală de tip ischemie subendocardică. În aproximativ o pătrime din cazuri se produce oprirea circulației prin bradicardie severă, tahicardie cu frecvență înaltă sau disociație electromecanică. Oprirea circulației este frecventă, îndeosebi în cazurile în care hipotensiunea arterială și modificările electrocardiografice survin la scurt timp după ingestia toxicului. Insuficiența circulatorie poate fi responsabilă de leziuni renale, care pot evolua apoi pe cont propriu sau de leziuni encefalice anoxice. Tulburările cardiovasculare și evoluția acestora sînt de durată scurtă, datorită eliminării rapide a toxicului din organism.

*Tratamentul.* Bolnavii trebuie internați în spital, în secțiile de terapie intensivă unde pot fi executate manevrele de resuscitare cardiacă. Spălătura gastrică este utilă numai în primele 30 min. de la ingestie, deoarece toxicul se absoarbe foarte

Scanned with OKEN Scanner

repede. Epurarea extrarenală nu a fost încercată în acest tip de intoxicaţie. Tratamentul este simptomatic şi de susţinere. În caz de tulburări de conducere, tratamentul se începe cu administrarea de lactat de sodiu, soluţie molară, în doză maximă de 500 ml/24 de ore, pentru a evita anomaliile biologice induse de încărcarea cu sodiu : hiponatremia, alcaloza metabolică şi hipokaliemia. Aceasta din urmă poate fi prevenită prin adaosul a 2 g de clorură de potasiu la fiecare 500 ml soluţie molară de lactat. Administrarea de izoproterenol şi de glucagon are acţiune favorabilă asupra conducerii, inotropismului şi frecvenţei cardiace, fiind indicată în corectarea hipotensiunii arteriale (Conso, 1979). Antrenarea electrosistolică este indicată în blocul AV şi oprirea ventriculară, de unde decurge necesitatea plasării unei sonde-electrod în ventriculul drept, de îndată ce au apărut primele tulburări de conducere. În cazurile foarte grave, miocardul devine mai puţin excitabil la stimuli electrici, iar eficacitatea metodei poate fi nulă. În tahicardia ventriculară, şocul electric extern este contraindicat de unii autori (Poisot şi colab., 1976) şi indicat de alţii (Conso, 1979). Folosirea antiaritmicelor este contraindicată, deoarece ele potenţează efectul ajmalinei şi precipită oprirea cardiacă. În caz de oprire a circulaţiei, se aplică masajul cardiac extern, intubaţia traheală şi ventilaţia mecanică cu oxigen pur. Manevrele de resuscitare se însoţesc de perfuzia de lactat de sodiu şi de administrarea de izoproterenol.

**Procainamida** este un derivat de procaină ; formula sa structurală este

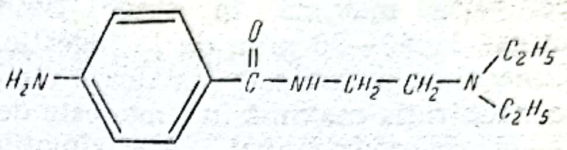

*Fig. 17—13* — Procainamida.

redată în figura 17—13 iar efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale procainamidei, în tabelul 17—8.

*Metabolism, toxicitate.* Dozele orale de procainamidă se absorb relativ repede din tubul digestiv, con-

*Tabelul 17—8*

**Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale procainamidei**

| |
|---|
| A — EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE ŞI ELECTROCARDIOGRAFICE |
| *1* — Stabilizează membrana celulelor miocardice (diminuează transferul de cationi). |
| *2* — Creşte perioada refractară efectivă (PRE). |
| *3* — Creşte durata potenţialului de acţiune (PA) al celulelor *pacemaker* şi miocardice comune. |
| *4* — Creşte raportul PRE/PA. |
| *5* — Scade viteza de conducere a impulsului (inclusiv la nivelul nodului atrioventricular). |
| *6* — Scade automatismul centrilor ectopici. |
| *7* — Scade excitabilitatea miocardică (prin creşterea potenţialului prag). |
| *8* — Creşte intervalul P—R. |
| *9* — Lărgeşte complexul QRS. |
| *10* — Alungeşte intervalul Q—T. |
| *11* — Aplatizarea, uneori, a undelor T. |
| B — EFECTE HEMODINAMICE |
| *1* — Deprimă contractilitatea miocardică (efect inotropic negativ). |
| *2* — Produce vasodilataţie periferică. |
| *3* — Scade tensiunea arterială, prin combinarea efectului inotropic negativ cu cel vasodilatator periferic (redresarea tensiunii arteriale poate fi obţinută prin administrarea de epinefrină şi norepinefrină). |

Scanned with OKEN Scanner

centrația maximă în sînge fiind atinsă la 60—90 min. de la ingestie. Efectul antiaritmic se instalează cînd concentrația maximă în sînge este de 4—8 micrograme/ml. Aproximativ 15% din procainamidă circulă legată de proteinele plasmatice. Din sînge, difuzează rapid în țesuturi, inclusiv în miocard. Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice este de aproximativ 3 ore. Se metabolizează în ficat, transformîndu-se parțial în acid para-aminobenzoic, N-acetilprocainamidă și alți compuși neidentificați. La bolnavii cu funcția renală normală, 45—65% din doza de procainamidă se elimină netransformată, prin urină. Eliminarea urinară este proporțională cu filtrarea glomerulară și influențată de modificarea pH-ului urinar (Weily și Genton, 1972). Scăderea pH-ului urinar crește considerabil eliminarea renală a procainamidei. Cardiotoxicitatea procainamidei apare la concentrații plasmatice de 10 mg/litru și este constant prezentă la concentrații de peste 16 mg/litru (Koch-Weser și Klein, 1971). Concentrații cuprinse între 20—30 mg/litru pot determina tulburări cardiovasculare grave și chiar moarte subită. Au fost însă comunicate cazuri care au supraviețuit după ingestia unor doze mari de procainamidă, la care concentrația plasmatică a depășit 70 mg/litru (Villalba-Pimentel și colab., 1973). Efectele toxice ale procainamidei asupra aparatului cardiovascular constau în deprimarea contractilității miocardice, a conducerii atrioventriculare și intraventriculare, tulburări de ritm și hipotensiune arterială. În doze mari, toxicitatea procainamidei se extinde și asupra sistemului nervos central și a tubului digestiv.

*Simptome și semne.* Simptomatologia intoxicației acute cu procainamidă este asemănătoare cu cea provocată de ajmalină, cu deosebirea că evoluția tulburărilor cardiace este mai îndelungată, datorită absorbției mai lente a procainamidei și faptului că metabolitul ei principal, N-acetilprocainamida, este și el cardiotoxic. Cardiotoxicitatea se exprimă pe electrocardiogramă prin prelungirea intervalelor P—R și Q—T și lărgirea complexului QRS. Concentrațiile plasmatice mai mari de procainamidă pot produce bloc atrioventricular complet, oprirea inimii sau fibrilație ventriculară. Hipotensiunea arterială rezultă din vasodilatația periferică și scăderea debitului cardiac, provocate de procainamidă. Tulburările gastrointestinale constau în greață și vărsături, iar cele nervoase centrale, în alterarea stării de conștiență.

*Tratamentul.* Bolnavul trebuie internat în spital, într-un serviciu de reanimare și terapie intensivă. Spălătura gastrică (p. 101) cu soluție salină sau cărbune activat este indicată în toate cazurile, fiind eficace îndeosebi atunci cînd se aplică în primele două ore de la ingestia toxicului. Diureza forțată poate fi utilă, iar dializa peritoneală, indicată în cazurile severe, este puțin eficace în eliminarea toxicului (Villalba-Pimentel și colab., 1973). Pentru redresarea tensiunii arteriale se încearcă întîi izoproterenolul, iar în caz de eșec, se administrează epinefrină intravenos în perfuzie, în ritm de 4 micrograme/min. Pentru prevenirea opririi inimii, în cazul ingestiei de doze masive de procainamidă, este necesară plasarea unei sonde electrod în ventriculul drept și stimularea electrică externă de îndată

Scanned with OKEN Scanner

ce apar tulburări grave de conducere atrioventriculară.

**Lidocaina** este un anestezic folosit şi ca antiaritmic, a cărui formulă structurală este redată în figura 17—14. Spre deosebire de chinidină

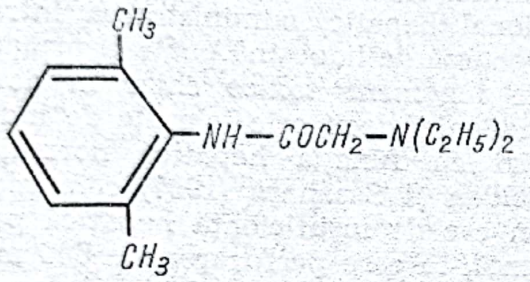


*Fig. 17—14* — Lidocaina.

şi procainamidă, lidocaina este eficace numai în aritmiile ventriculare. Proprietăţile electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale lidocainei sînt redate în tabelul 17—9. Indicaţia majoră a lidocainei este reprezentată de aritmiile ventriculare din infarctul miocardic acut, deoarece, spre deosebire de celelalte antiaritmice, ea nu are efecte deprimante asupra aparatului cardiovascular, iar efectele toxice, esenţialmente nervoase, au o durată scurtă. Mai este indicată în tratamentul aritmiilor ventriculare induse de digitală, ca şi în prevenirea aritmiilor care pot apărea în cursul şocului electric extern la bolnavii anterior digitalizaţi (Lucchessi, 1977 ; Fomina şi colab., 1977).

*Metabolism, toxicitate.* Lidocaina se absoarbe aproape în totalitate din tractul gastrointestinal, dar 70% din cantitatea absorbită este metabolizată în ficat, la trecerea ei prin acest organ, înainte de a ajunge în circulaţia generală şi de a se distribui în

*Tabelul 17—9*

**Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale xilinei**

A — EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE ŞI ELECTROCARDIOGRAFICE

1 — Efectele electrofiziologice sînt esenţial ventriculare şi se exercită la nivelul reţelei Purkinje şi mai ales la nivelul joncţiunii dintre acestea şi fibrele musculare ventriculare contractile.

2 — Creşte viteza de conducere a impulsului la nivelul reţelei Purkinje intraventriculare (nu influenţează conducerea A—V).

3 — Creşte viteza de conducere a impulsului şi scade perioada refractară la nivelul joncţiunii dintre reţeaua Purkinje şi fibrele musculare ventriculare contractile, îndepărtînd blocul unidirecţional sau bidirecţional şi deci reintrarea.

4 — Scade perioada refractară efectivă (PRE), proporţional mai mult decît potenţialul de acţiune (PA).

5 — Scade durata potenţialului de acţiune (PA) la nivelul reţelei Purkinje.

6 — Creşte raportul PRE/PA la nivelul reţelei Purkinje.

7 — Scade automatismul centrilor ectopici ventriculari, prin scăderea pantei de depolarizare (faza 4).

8 — Creşte pragul de excitabilitate a celulelor miocardice.

9 — Poate scurta intervalele P—R şi Q—T.

B — EFECTE HEMODINAMICE

1 — În doze terapeutice (1—4 mg/min) nu are efecte hemodinamice nefavorabile.

2 — În doze mai mari decît cele terapeutice, xilina poate produce: hipotensiune arterială, scăderea forţei de contracţie a miocardului (efect inotropic negativ), creşterea presiunii telediastolice în ventriculul stîng, scăderea debitului cardiac.

diferite ţesuturi. De aceea, după administrarea orală, concentraţia lidocainei plasmatice este mică, iar a metaboliţilor săi eset mare. Concentraţiile plasmatice terapeutice şi toxice ale lidocainei nu pot fi atinse decît după administrarea intravenoasă a drogului. O singură doză ad-

ministrată *in bolus* intravenos dispare repede din sînge, deoarece lidocaina se distribuie rapid în ţesuturi, unde îşi exercită efectele terapeutice la 20 min. de la administrare. Pentru atingerea şi menţinerea concentraţiilor plasmatice eficace, lidocaina trebuie perfuzată continuu, ritm de 2—3 mg/min., care acoperă cantitatea biodegradată şi eliminată. Lidocaina este biodegradată la nivelul microzomilor hepatici. În afecţiunile hepatice parenchimatoase există pericolul supradozării. Drogul traversează bariera placentară şi este degradat de ficatul fătului tot atît de rapid ca şi de cel al mamei. Perioada de înjumătăţire este de 2 ore. Toxicitatea lidocainei diferă în raport cu calea de administrare. Ingestia unei doze mari de lidocaină este urmată de ameţeli şi parcza limbii. Supradozarea cu lidocaină, administrată intravenos, poate fi urmată de reacţii adverse, care se manifestă în primul rînd prin tulburări nervoase şi psihice şi în al doilea rînd prin tulburări cardiovasculare, respiratorii şi altele. Într-un studiu asupra toxicităţii lidocainei administrate intravenos, pe un lot de 750 de bolnavi, Pfeifer şi colab. (1976) au constatat prezenţa reacţiilor adverse la 6,3% din cazuri, din care tulburări cu risc vital la 1,6% şi fără risc vital la 4,7%. Din totalul reacţiilor adverse, 4% au fost de ordin nervos. Manifestările toxice cu risc vital au constat în : somnolenţă, deprimare respiratorie, comă, crize de *grand mal*, bloc atrioventricular, oprirea inimii şi hipotensiune arterială severă. Fenomenele toxice fără risc vital au constat din : confuzie, agitaţie, psihoză, convulsii, somnolenţă, dizartrie, vertij, ameţeli, tremurături, tulburări vizuale, ţiuituri în urechi, greţuri, bradicardie şi hipotensiune arterială. Una din complicaţiile grave ale administrării intravenoase de lidocaină este oprirea sinusală, care se produce mai ales la bolnavii cu cardiopatie ischemică şi boala nodului sinusal (Lévy şi colab., 1975). Reacţiile alergice sînt rar întîlnite. La bolnavii cu deficit funcţional hepatic, administrarea intravenoasă de lidocaină poate fi urmată de fenomene toxice chiar în doze mai mici decît cele tolerate de indivizi cu funcţia hepatică normală. Selden şi Sasahara (1967) comunică un caz de insuficienţă hepatică patentă, la care perfuzarea de 800 mg de lidocaină timp de 6 ore, în scop antiaritmic, a provocat tulburări nervoase şi psihice grave, care au evoluat rapid către comă reversibilă.

*Simptome şi semne.* Intoxicaţia acută gravă cu lidocaină survine numai în condiţii de supradozaj, cînd drogul este perfuzat intravenos, în scop terapeutic. Simptomele şi semnele sînt reprezentate în principal de tulburări nervoase şi psihice, urmate de tulburări cardiovasculare şi respiratorii (a se vedea mai sus).

*Tratamentul* este simptomatic şi de susţinere. Fenomenele toxice se remit destul de repede, datorită metabolizării rapide a lidocainei în exces. În formele severe, se aplică metodele de resuscitare cardiorespiratorie şi de terapie intensivă.

**Disopiramida** este un antiaritmic cu efecte foarte asemănătoare cu cele ale chinidinei (Vaughan-Williams, 1971 ; Danilo şi Rosen, 1976 ; Ponsonaille şi colab., 1977) : reduce viteza şi amplitudinea potenţialului de acţiune ; deprimă conducerea ; creşte perioada refractară efectivă a nodului AV şi a sistemului His-Purkinje ; deprimă contractilitatea miocardică ; manifestă proprietăţi anti-

Scanned with OKEN Scanner

colinergice. Spre deosebire de chinidină, disopiramida nu modifică funcția simpatică. Este folosită, ca și chinidina, în tratamentul aritmiilor atriale și ventriculare, dar îndeosebi pentru prevenirea reșutelor fibrilației atriale după conversia prin șoc electric extern. Disopiramida se absoarbe complet din tubul digestiv, atingînd concentrația plasmatică maximă la 30 min.—3 ore de la ingestie, concentrație ce se menține timp de 3—4 ore. Concentrația plasmatică antiaritmică este de 2—4 micrograme/ml. În sînge, disopiramida se găsește legată de serumalbumine, în proporție de 20—30%, ocupînd pe proteine alt loc decît chinidina. Aproximativ 40—60% din doza administrată se elimină netransformată prin urină. Unul din metaboliții săi are o activitate antiaritmică mult mai slabă decît disopiramida. Timpul de înjumătățire, în faza de eliminare, este de 5—6 ore. Toxicitatea disopiramidei este mai mică decît cea a chinidinei. Tratamentul intoxicației acute cu disopiramidă este asemănător celui din intoxicația acută cu chinidină. Evoluția intoxicației acute este favorabilă.

**Verapamilul** este un antiaritmic sintetic înrudit cu papaverina, introdus în terapeutică în 1962 pentru acțiunea lui coronarodilatatoare și folosit apoi ca antiaritmic, îndeosebi în tratamentul tahicardiilor supraventriculare (Schamroth și Krikler, 1972). Verapamilul are proprietatea de a bloca pătrunderea calciului în fibra miocardică, prin membrana celulară (Rosen și colab., 1975). Aproximativ 80% din doza de verapamil se absoarbe după 45 min.—3 ore de la ingestie. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 2—3 ore de la administrarea orală. Circa 80% din cantitatea de drog absorbită se elimină prin bilă, sub formă de metaboliți, după 8 ore de la administrare ; restul se elimină ca atare, prin urină, după 48 de ore de la ingestie. Se presupune că acțiunea selectivă a verapamilului asupra nodului AV se datorește metaboliților săi, care au activitate antiaritmică. Toxicitatea verapamilului se exprimă îndeosebi prin tulburări cardiovasculare : asistolie tranzitorie (Benaim, 1972 ; Krikler și Spurrell, 1972), colaps, în special la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau cardiomegalie (Witchitz și colab., 1975), și edem pulmonar acut rapid mortal. Într-un studiu efectuat pe 107 bolnavi tratați cu verapamil, Fauchier și colab. (1973) constată instalarea insuficienței cardiace apărută fie brusc, după injecția intravenoasă, fie după cîteva săptămîni de tratament oral, în 5 cazuri. Pînă la ora actuală sînt comunicate numai cîteva cazuri de intoxicație acută cu verapamil ; Candell și colab. (1979) au comunicat cazul unui tînăr în vîrstă de 18 ani, care a ingerat în scop de suicid 2 g de verapamil și care a prezentat hipotensiune arterială, deprimarea activității nodului sinusal, disociație atrioventriculară, alterări ale fazei terminale (supradenivelare de ST) și bloc atrioventricular intranodal de gradul I. Tulburările s-au remis în 24 de ore de la internare. În alte cazuri de intoxicație acută comunicate, bolnavii au prezentat bradicardie, subdenivelare de ST și insuficiență ventriculară severă. Tratamentul intoxicației acute cu verapamil este simptomatic și de susținere. El trebuie efectuat în serviciile de reanimare care dispun de tehnica electrostimulării endocavitare, singurul mijloc terapeutic pentru prevenirea și îndepărtarea

asistoliei. În cazurile care evoluează cu bradicardie, se administrează atropină intravenos.

## Bibliografie


ACKERMAN, G. L. și colab. — *Ann. intern. Med.*, 1967, 67, 718.
ASPLUND, J. și colab. — *Acta med. scand.*, 1971, 189, 293.
BARTON, R., HAIDER, I. — *Practitioner*, 1967, 198, 538.
BARZEL, V. S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 201, 325.
BASHOUR, F. A. și colab. — *Dis. Chest*, 1968, 53, 263.
BAZZANO, G., BAZZANO, G. S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 220, 828.
BECK, O. A. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 556.
BELLER, G. A. și colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 989.
BELLER, G. A. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1974, 33, 225.
BELLET, S. și colab. — *Amer. J. med. Sci.*, 1956, 231, 274.
BELLET, S. și colab. — *Amer. J. med. Sci.*, 1959, 237, 165.
BELLET, S. — Clinical Disorders of The Heart Beat, ed. a III-a, Lea și Febiger, Philadelphia, 1971.
BENAIM, M. E. — *Brit. med. J.*, 1972, 2, 169.
BISMUTH, C. și colab. — *Arch. Mal. Coeur*, 1973, 66, 1 537.
BOAKES, A. J., BOERRE, C. — *Brit. med. J.*, 1973, 4, 675.
BREMNER, W. F. și colab. — *Brit. Heart J.*, 1977, 39, 688.
BROWN, D. D. și colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 20, 395.
BUCHANAN, J. — *Brit. med. J.*, 1967, 5 566, 661.
BUTLER, V. P. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 345.
CALDWELL, J. H., GREENBERGER, N. J. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 2 626.
CALDWELL, J. H., CLINE, C. T. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19, 410.
CANDELL, J. și colab. — *Dis. Chest*, 1979, 75, 200.
CITRIN, D. L. și colab. — *Brit. med. J.*, 1973, 2, 526.
COHEN, H. C. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1975, 89, 501.
COHN, R. — *New. Engl. J. Med.*, 1965, 272, 277.
COLTART, D. J. și colab. — *Brit. med. J.*, 1971, 1, 490.
CONSO, F. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 37, 2 566.
CRISTODORESCU, R., LUCA, C. — *Timișoara med.*, 1978, 23, 82.
DANILO, P., jr., ROSEN, M. R. — *Amer. Heart J.*, 1976, 92, 532.
DeAZEVEDO, I. M. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1974, 33, 633.
DELLOCCHIO, T. și colab. — *Pediatrics*, 1976, 58, 288.
DREIFUS, L. S. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1974, 88, 95.
DOERING, W., KÖNIG, E. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1977, 102, 579.
DOHERTY, J. E. și colab. — *Circulation*, 1970, 42, 867.
DOHERTY, J. E. — *Ann. intern. Med.*, 1973, 79, 229.
DOHERTY, J. E., KANE, J. J. — *Ann. Rev. Med.*, 1975, 26, 159.
DONADINO, J. V. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 204, 182.
DUCLUZEAU, R. și colab. — *Bull. med. leg. toxicol.*, 1972, 15, 322.
DUCRET, F. și colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 27.
EVANS, D. E., GILLIS, R. A. — *J. Pharmac. exp. Ther.*, 1975, 195, 577.
FAIRE, G. și colab. — *Arch. Mal. Coeur*, 1968, 10, 1 373.
FAVAREL-GARRIGUES, J.-CL. și colab. — *Concours méd.*, 1977, 99, 5 696.
FAVAREL-GARRIGUES, J.-CL. și colab. — *Bordeaux méd.*, 1978, 11, 2 623.
FAUCHIER, J. P. și colab. — *Gaz. méd. Fr.*, 1973, 80, 2 914.
FAUCON, G. și colab. — *Thérapie*, 1969, 24, 881.
FISCH, C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1971, 216, 1 770.
FOMINA, I. G. și colab. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1977, 5, 64.
FRÉSARD, F. și colab. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1979, 109, 431.
FRISHMAN, W. — *Amer. Heart J.*, 1979, 98, 256.
FRISHMAN, W., SILVERMAN, R. — *Amer. Heart J.*, 1979, 97, 797.
FRISHMAN, W., SILVERMAN, R. — *Amer. Heart J.*, 1979, 98, 119.
FRISHMAN, W. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1979, 98, 798.
GAULTIER, M., BISMUTH, C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1978, 28, 4 565.
GAVRILESCU, S., LUCA, C. — *Viața med.*, 1974, 21, 465.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU GAZE TOXICE

În grupul gazelor toxice sînt incluşi compuşii chimici gazoşi care au acţiune toxică directă, locală şi generală, asupra organismului. Dintre gazele toxice, au o importanţă toxicologică deosebită : oxidul de carbon, acidul cianhidric, clorul, fosgenul, oxizii de azot, hidrogenul arseniat, hidrogenul sulfurat şi amoniacul. Inoxicaţia cu CO este cel mai frecvent întîlnită.

## Oxidul de carbon

Oxidul de carbon (CO) este un gaz incolor, inodor, cu densitatea apropiată de cea a aerului (0,96), foarte difuzibil în atmosferă. El ia naştere din arderea incompletă a gazelor, lichidelor şi solidelor combustibile, ca şi a multor altor materii bogate în carbon. Oxidul de carbon se găseşte în gazele de eşapament ale autovehiculelor, în gazele care iau naştere în cuptoarele înalte şi în mine, ca urmare a autooxidării cărbunelui. În gospodării, CO rezultă din arderea incompletă a cărbunelui, a gazului de încălzit, mai ales în sobe defecte. Incendiile şi exploziile sînt o altă sursă de CO. Intoxicaţia cu CO este, aşa cum s-a mai spus, cea mai frecventă intoxicaţie cu gaze toxice. Într-o statistică efectuată de noi, din 254 de cazuri de intoxicaţie cu gaze toxice internate şi tratate în Spitalul de urgenţă din Bucureşti, 205 cazuri (80,7%) au fost cu CO. Cele mai multe intoxicaţii accidentale cu CO sînt neprofesionale şi sînt provocate prin arderea incompletă, în special în sobe cu instalaţii de tiraj defecte şi în încăperi mici. Accidentele de muncă cu CO sînt relativ rare şi ele se datoresc în special gazelor de mină, de eşapament, incendiilor şi exploziilor. Sinuciderile prin intoxicaţia cu CO nu sînt rare. Sînt cunoscute numeroase intoxicaţii colective (Saslow şi Clark, 1973). În S.U.A. se înregistrează anual aproximativ 3 500 de cazuri de intoxicaţii acute accidentale sau voluntare cu CO (Winter şi Miller, 1976). Marile incendii se soldează întotdeauna cu intoxicaţii colective cu CO (Zaren şi colab., 1973).

**Toxicitate.** Toxicitatea oxidului de carbon se datoreşte în principal combinării acestuia cu hemoglobina, cu care formează carboxihemoglobina după reacţia $HbO_2 + CO = HbCO + O_2$. Această reacţie este reversibilă. Formarea HbCO, prin dizlocarea $O_2$ de pe hemoglobină,

Scanned with OKEN Scanner

este foarte rapidă, exponențială, deoarece afinitatea hemoglobinei pentru CO este de 250 de ori mai mare decît pentru $O_2$. Cantitatea de HbCO formată este în funcție, printre altele, de concentrația CO în aerul inspirat. Astfel, 1 volum CO în 1 500 volume de aer inspirat determină formarea de 50% HbCO și 50% $HbO_2$. Reacția inversă, de descompunere a HbCO, este lineară și depinde exclusiv de cantitatea de oxigen din aerul inspirat. Astfel, timpul de înjumătățire al concentrației HbCO în sînge este de 320 min. cînd bolnavul inspiră spontan aer obișnuit, de 80 min. cînd inspiră oxigen pur la o presiune de 1 atmosferă și de numai 23 min. cînd respiră oxigen pur sub o presiune de 3 atmosfere, în barocameră. În condiții clinice, indiferent de gravitatea intoxicației, CO din sînge dispare complet după 12 ore de la scoaterea bolnavului din mediul toxic, fiind eliminat prin plămîni. Consecința fixării CO pe hemul din hemoglobină este „blocarea" hemoglobinei, care nu mai poate fixa oxigenul. Rezultă o scădere a concentrației $O_2$ în sînge (hipoxemie), urmată de scăderea oxigenării celulelor și țesuturilor (hipoxie). În plus, CO deplasează curba de disociație a oxihemoglobinei către stînga, producînd scăderea eliberării de $O_2$ la nivelul țesuturilor, tulburare care agravează hipoxia tisulară. Hipoxia tisulară determină leziuni îndeosebi la nivelul țesutului nervos și miocardului. După cum se știe, cea mai sensibilă la lipsa de $O_2$ este celula nervoasă. Dacă intoxicația acută este rapid fatală, leziunile se limitează la discrete hemoragii petesiale în substanța albă a emisferelor cerebrale și pe suprafața seroaselor. Dacă bolnavul supraviețuiește 4—5 zile sau mai mult de la agresiunea chimică, apar leziuni hipoxice severe, caracterizate prin necroză hemoragică în nucleii de la baza creierului și necroză lamelară în substanța cenușie a cortexului cerebral. Leziunile miocardice se caracterizează prin mici focare de necroză în zona subendocardică. În afară de „blocarea" hemoglobinei, CO are și toxicitate celulară. El „blochează" și hemul altor proteine care au capacitatea de a se combina reversibil cu CO, și anume mioglobina, citocromul C, citocromul $a_3$, citocromul $P_{-450}$, catalazele, peroxidazele și alte hemoproteine. Afinitatea acestor hemoproteine pentru CO este inferioară față de cea a hemoglobinei, dar desfacerea CO de pe hemul lor și eliminarea acestuia este mult mai lentă (48—72 de ore). Aproximativ 10—15% din CO total, care se găsește în organism în urma unei expuneri la toxic, este legat de hemul proteinelor tisulare (Stewart, 1976). Consecințele acestei fixări intracelulare de CO sînt : „blocarea lanțului respirator" și scăderea transportului de electroni, care duc la anoxie celulară, cu toate perturbările metabolice implicate de aceasta. Chiar cînd sîngele nu mai conține CO, anoxia celulară poate persista, datorită faptului că CO fixat pe hemoproteinele tisulare se desface și se elimină mai lent decît cel fixat pe hemoglobină. Toxicitatea celulară a CO a fost probată prin expuneri la concentrații mici de toxic, care produc pînă la 5% HbCO. În aceste condiții, hipoxemia se exclude, iar tulburările activității psihomotorii și vizuale (modificări ale eeg și potențialele vizuale evocate) care apar, sînt determinate de fixarea CO pe hemoproteinele celulare (Hohn și colab., 1979). Oxidul de carbon traversează ușor bariera pla-

Scanned with OKEN Scanner

centară. În condiţii de echilibru, concentraţia carboxihemoglobinei fetale este cu 10—15 procente mai mare decît concentraţia carboxihemoglobinei corespunzătoare a mamei (Longo, 1977). Fixarea şi eliminarea CO este relativ mai lentă la făt decît la mamă. Gravidele sînt mai sensibile la efectul CO. Deşi mama poate supravieţui, fătul poate deceda după naştere, datorită leziunilor de anoxie-ischemie îndeosebi din creier şi miocard, constituite în timpul intoxicaţiei severe cu CO (Turpin şi colab., 1978). CMA este de 50 mg/mc, iar concentraţia medie, de 30 mg/mc.

**Simptome şi semne.** Între simptomatologia clinică şi concentraţia HbCO din sînge există, după unii autori, o strînsă corelaţie. În intoxicaţia acută severă cu CO, bolnavul prezintă tulburări neuropsihice, cardiovasculare şi respiratorii.

*Tulburările neuropsihice.* Înainte de instalarea stării comatoase, care domină tabloul clinic al intoxicaţiilor severe cu CO, bolnavii prezintă tulburări senzoriale, ca vîjîieli în urechi şi licăriri în ochi, iar pe măsură ce intoxicaţia avansează, bolnavii ajung într-o stare ebrioasă, pierd orice capacitate de a raţiona şi de a hotărî, fără să-şi dea încă seama de existenţa acestor tulburări. Unii bolnavi prezintă în acest stadiu o stare de agitaţie maniacală. Tulburările psihice din stadiul de precomă explică de ce intoxicaţii nu sesizează pericolul în care se află şi nu părăsesc atmosfera impurificată. Treptat sau rapid, pe măsură ce concentraţia HbCO din sînge creşte, bolnavul îşi pierde cunoştinţa. Coma este calmă sau agitată, fără semne de localizare, cu profunzime variabilă, în raport cu gradul intoxicaţiei. Coma se însoţeşte aproape întotdeauna de tulburări neurologice, care constau mai ales în modificări ale tonusului muscular. Este vorba fie de o hipotonie flască cu areflexie osteotendinoasă, fie, mai ales, de o hipertonie cu hiperreflectivitate osteotendinoasă, putînd realiza o rigiditate mai mult sau mai puţin localizată sau chiar o rigiditate decerebrată. Deseori se asociază hipertonia muşchilor membrelor cu hipotonia muşchilor cefei. Hipotonia musculară este un semn de gravitate. Teoretic nu există semne de focalizare, dar în practică se întîlnesc deseori semne piramidale (semnul Babinski uni- sau bilateral, reflexe vii polikinetice, trepidaţii epileptoide, clonus al rotulei), convulsii şi mioclonii, care pot fi focalizate. Pupilele sînt miotice sau midriatice şi nu rareori se întîlneşte mioză alternînd cu midriază, precum şi anizocorie. Revenirea din comă are loc mai mult sau mai puţin rapid, în numai cîteva ore. Comele prelungite peste 24 de ore sînt mai frecvente la adulţi decît la copii (Barois şi colab., 1979).

*Tulburări cardiovasculare.* În majoritatea cazurilor se constată tahicardie sinusală, cu frecvenţa de 100—160/min. Tensiunea arterială poate rămîne în limite normale pînă la instalarea colapsului, dar în cele mai multe cazuri este scăzută şi mai rar, crescută. Electrocardiograma arată modificări în aproximativ 50% din cazurile de intoxicaţie severă care evoluează cu comă (Mosinger şi colab., 1969), iar la vîrstnici, proporţia este mai mare, de cca 60% (Barois şi colab., 1979). Modificări ecg pot să apară şi în formele care nu evoluează cu comă, ca şi la copii. Aceste modificări constau îndeosebi în tulburări de repolarizare de tipul ischemiei subepicardice (unde T

Scanned with OKEN Scanner

aplatizate sau negative) sau mai rar, subendocardice (subdenivelări de ST), cu topografie mai mult anterioară sau antero-laterală decît postero-inferioară. Modificările apar fie de la început, fie către a treia pînă la a șasea zi. Evoluția lor este variabilă : regresie rapidă, în mai puțin de o săptămînă sau agravare tranzitorie și dispariție în 4—6 săptămîni. Alteori ele pot persista mai mult și în acest caz pun probleme de ordin medico-legal dificile. Unul din bolnavii noștri, intoxicat cu CO, la care coma s-a remis în cîteva ore, a prezentat unde T negative predominant în derivațiile precordiale, timp de două luni, după care s-au redresat treptat. Alterările electrocardiografice sînt determinate de cel puțin doi factori principali : agravarea unei ischemii preexistente sau relevarea unei cardiopatii latente și rolul direct al CO asupra miocardului. Hipoxemia nu poate explica singură modificările cînd acestea retrocedează lent, în mai multe săptămîni. Nu există un paralelism net între concentrația HbCO și anomaliile ecg înregistrate. Reversibilitatea modificărilor și apariția lor și la intoxicații al căror cord era anterior indemn arată rolul citotoxic al CO în determinismul modificărilor ecg. Mai rar bolnavii pot prezenta tulburări de ritm și de conducere : extrasistole atriale sau ventriculare, bloc atrioventricular sau bloc de ramură dreaptă sau stîngă (complet sau incomplet), tahicardie nodală sau fibrilație atrială. Aceste tulburări sînt reversibile — ele dispar în cîteva ore sau cîteva zile (Leclerq și Proteau, 1970). Au fost descrise aspecte electrocardiografice tranzitorii de infarct miocardic la bolnavi cu coronarografie normală (Fouchard și colab., 1974). La bolnavii coronarieni, tulburările cardiovasculare sînt mai frecvente și mai grave. Deși cele mai frecvente și mai grave leziuni se găsesc în sistemul nervos central, este posibil ca ischemia miocardică să fie principala cauză de mortalitate la bolnavii intoxicați cu CO. Dealtfel, experimental, maimuțele gazate cu CO prezintă constant alterări ale electrocardiogramei și aritmii ventriculare, iar în 25% din cazuri, fibrilație ventriculară (Ginsberg și Myers, 1974).

*Tulburări respiratorii.* În aproximativ 30% din cazuri, se produc modificări pulmonare decelabile radiologic, printre care și edemul pulmonar (Sone și colab., 1974). Acestea sînt atribuite în primul rînd hipoxiei prelungite și în al doilea rînd, acțiunii directe a CO asupra membranei alveolocapilare, a cărei permeabilitate este modificată. Edemul pulmonar acut clinic manifest este prezent în 16% din cazuri, după statistica unor autori (Goulon și colab., 1969), și este mai frecvent la indivizii din grupele de vîrstă sub 20 de ani, la care coma s-a prelungit. Edemul pulmonar se poate instala însă în prima zi de evoluție (Kittredge, 1971).

*Tulburări vegetative.* Formele severe pot evolua cu hipertermie, tulburări vasomotorii, hiperpnee, hipersudorație și alte tulburări vegetative. Respirația este superficială, dar din cînd în cînd pot să apară, sub formă de accese, perioade de hiperventilație intensă cu manifestări tetanice sau respirații Cheyne-Stokes.

*Manifestări cutanate.* Culoarea roșie-zmurie a feței, descrisă în tratatele clasice și considerată un semn prețios de diagnostic, este rar întîlnită. Mai frecvente sînt flictenele,

Scanned with OKEN Scanner

uneori de dimensiuni considerabile, care apar mai ales la punctele de presiune. Uneori, constatăm prezența de placarde eritematoase.

*Semne umorale.* Prezența de HbCO în sînge este semnul de laborator care are o valoare patognomonică. Hemograma arată leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă. Determinarea parametrilor echilibrului acidobazic pune în evidență prezența unei acidoze metabolice (pH scăzut, rezerva alcalină scăzută, $PCO_2$ normal sau scăzut) sau mixte (pH foarte scăzut, rezerva alcalină scăzută, $PCO_2$ crescut). În formele grave, se constată creșterea transaminazei GOT. Se pare că dozarea acesteia dă relații prognostice valoroase (Duplay și colab., 1967). Creșterea transaminazelor reflectă leziunile anatomopatologice, respectiv creșterea permeabilității membranelor celulare. Transaminazele provin din miocard, mușchi și creier, organe bogate în aceste enzime. Este de remarcat faptul că o creștere marcată a GOT nu se corelează cu intensitatea semnelor clinice, deoarece eliberarea GOT se face din leziunile parcelare dar diseminate difuz în diferite țesuturi.

**Evoluția.** În aproximativ 20—25% din cazuri, evoluția este fatală. Moartea survine mai ales la bolnavii la care coma a durat mai mult de 48 de ore, la cei care sînt descoperiți tîrziu, după expuneri îndelungate, la vîrstnici și tarați. Decesul se produce în general după cîteva zile de evoluție, cu ocazia unui edem pulmonar acut, a unui colaps sau în urma tulburărilor vegetative severe cu hipertermie ; decesul poate surveni și tardiv, punînd capăt unei come prelungite sau depășite, cu traseu ecg areactiv. Evoluția către vindecare are loc la bolnavii la care măsurile terapeutice sînt aplicate precoce, ca și la cei la care coma este de scurtă durată. Obișnuit, evoluția se face fără sechele, dar cu o lungă convalescență, în care bolnavii prezintă astenie, cefalee, scăderea capacității de concentrare a atenției și tulburări de memorie, uneori discretă anorexie. La un număr restrîns de bolnavi apar tardiv sechele, în special de ordin neurologic și psihic. Smith și Brandon (1973) au urmărit timp de trei ani 63 de bolnavi, care au supraviețuit unei intoxicații acute cu oxid de carbon. Autorii au constatat că în 8 cazuri au apărut tulburări neuropsihice considerabile, atribuite intoxicației cu CO. În ceea ce privește modificările ecg, acestea nu sînt însoțite de nici o simptomatologie funcțională, fiind deseori descoperite cu ocazia efectuării de rutină a traseului electric. În unele cazuri, modificările care apar tardiv au caracter mai stabil decît cele din faza inițială a intoxicației, care sînt fugace. Au valoare prognostică, indicînd o evoluție defavorabilă, următoarele elemente : expunerea prelungită la toxic ; coma prelungită peste 48 de ore ; vîrsta peste 50 de ani ; unele tare asociate ; instalarea colapsului și a edemului pulmonar ; hipertermia sau hipotermia neexplicate, de origine vegetativă ; hipertonia inițială și hiperleucocitoza.

**Complicații și sechele.** Sînt considerate drept complicații : colapsul, infarctul miocardic acut, bronhopneumoniile și emboliile pulmonare, edemul pulmonar acut, unele tulburări nervoase și psihice și îndeosebi sindromul postinterval, pancreatita acută și altele, ca escarele profunde și rabdomioliza. Colapsul complică evoluția în aproximativ 25% din ca-

Scanned with OKEN Scanner

zuri (Barois și colab., 1979) sau chiar 35%, după unii autori (Goulon și colab., 1969). Acest accident cardiovascular major survine cu predilecție la subiecții tineri fie imediat, fie tardiv, în cursul primelor 24 de ore. Infarctul miocardic acut și sincopa mortală sînt destul de rar întîlnite, ca dealtfel și angorul precoce sau tardiv, care este deseori tranzitoriu (Mosinger și colab., 1969 ; Fouchard și colab., 1974). Bronhopneumoniile survin îndeosebi la bolnavii vîrstnici, tarați și mai ales în cazurile în care coma s-a prelungit peste 24 de ore, ca și în cele descoperite tardiv. Edemul pulmonar survine în peste 20% din cazurile în care coma durează mai mult de 24 de ore și mai rar, la bolnavii cu starea de conștiență păstrată. Este mai frecvent la subiecții tineri și este favorizat de către sarcină (Barois și colab., 1979). Edemul pulmonar poate să apară precoce, în primele 12 ore de evoluție, sau tardiv, către a zecea zi de evoluție. În două treimi din cazuri, el se exteriorizează numai prin modificări radiologice, rareori unilaterale (de partea pe care bolnavul a stat culcat în timpul comei). Acest edem pulmonar interstițial durează între 24 de ore și 5 zile. Complicațiile neuropsihice sînt foarte diferite, precoce și tardive. Complicațiile precoce sînt reprezentate de tulburări piramidale (tetraplegie, hemiplegie, monoplegie), tulburări extrapiramidale (mișcări coreoatetozice, sindrom de tip parkinsonian), paralizii periferice (sindroame tronculare, paralizii de sciatic popliteu extern, paralizie incompletă, cu tulburări senzitive și trofice), tulburări psihice (amnezie, apatie, confuzie mintală), tulburări senzoriale (cecitate corticală, hemianopsie, hipoacuzie sau surditate). Aceste tulburări sînt în principiu regresive, dar uneori pot persista, constituindu-se ca sechele. La bolnavii vîrstnici cu ateroscleroză cerebrală au fost semnalate hemoragii subarahnoidiene. Sindromul postinterval constă din manifestări neurologice tardive, care survin după un interval de timp variabil de la cîteva zile la o lună, rareori mai mult (cîteva luni) de la intoxicația acută. Apariția acestui sindrom nu se corelează cu gravitatea și durata comei inițiale. Între comă și apariția sindromului, bolnavii pot prezenta unele tulburări ca cefalee, astenie, fatigabilitate, vertije și chiar tulburări confuzionale. Sindromul postinterval se manifestă printr-o stare confuzională sau demențială, tulburări urmate uneori de instalarea unei come care poate evolua letal. Examenul anatomopatologic pune în evidență edem în substanța albă. În alte cazuri, sindromul neuropsihic postinterval durează cîteva săptămîni sau mai mult, după care urmează vindecarea în cîteva zile, în general fără sechele. În alte cazuri, stării confuzionale i se asociază hipertonie de tip extrapiramidal, cu rigiditate opozițională, cu evoluție către comă și sfîrșit letal, în 1—2 săptămîni. În caz de supraviețuire, bolnavii rămîn cu sechele psihice importante. Pancreatita acută este o complicație rară a intoxicației acute cu CO. Escarele profunde sînt frecvente în cazurile în care coma se prelungește peste 48 de ore, iar rabdomioliza este rară. În jumătate din cazurile care evoluează cu colaps se instalează insuficiența renală acută funcțională. Mai rar, este vorba de o insuficiență renală organică cu tubulopatie acută, în determinismul căreia intervine și mioglobinuria, consecința ischemiei musculare și a rabdomiolizei.

Scanned with OKEN Scanner

**Forme clinice.** În raport cu gravitatea intoxicaţiei, la rîndul ei dependentă de concentraţia HbCO în sînge, se deosebesc patru forme clinice : forma uşoară, medie, severă şi fudroaiantă. În forma uşoară, concentraţia HbCO este cuprinsă între 10—30%, iar simptomatologia este reprezentată esenţialmente prin cefalee, greaţă moderată şi disconfort abdominal. Cînd concentraţia HbCO se apropie de 30%, bolnavul prezintă şi dispnee de efort. În forma medie, concentraţia HbCO este de 30—40%, iar simptomatologia este reprezentată de cefalee severă, greaţă, vărsături, ameţeli, dispnee şi sincopă de efort. În forma severă, concentraţia HbCO depăşeşte 40%, iar tabloul clinic constă, iniţial, din tulburări de vedere, ataxie, sincopă, euforie, tahicardie şi tahipnee. Cînd HbCO atinge 50—60%, bolnavul intră în comă şi poate prezenta respiraţii Cheyne-Stokes şi convulsii intermitente. Cînd HbCO depăşeşte 60%, coma devine mai profundă, se instalează şocul şi bolnavul poate sucomba în stare de şoc sau în cursul unui acces de convulsii. Forma fudroaiantă se produce cînd victima a fost expusă la concentraţii mari de CO în aerul inspirat (0,5—1%), iar HbCO urcă repede la cifre care ating 80% şi peste. În raport cu simptomatologia dominantă, autorii francezi deosebesc numeroase forme clinice, printre care : forme psihiatrice, forma cu edem pulmonar acut, forme viscerale, forme digestive, forma ebrioasă, forma cu liză musculară etc. În raport cu evoluţia, se deosebesc forme supraacute, acute, subacute şi cronice.

**Tratamentul.** După scoaterea bolnavului din mediul toxic, măsurile terapeutice constau din : administrarea de oxigen (p. 145), tratamentul edemului pulmonar toxic (p. 127), tratamentul insuficienţei cardiocirculatorii acute (p. 155), tratamentul convulsiilor (p. 180) şi al edemului cerebral (p. 182). Oxigenul este considerat antidotul intoxicaţiei cu oxid de carbon, oxigenoterapia reprezentînd elementul esenţial al tratamentului tuturor formelor de intoxicaţie acută cu oxid de carbon. Oxigenoterapia este cu atît mai eficace, cu cît este aplicată mai precoce şi cu cît oxigenul se găseşte sub o presiune mai mare decît cea atmosferică. Astfel, la presiunea de o atmosferă (760 mmHg), timpul de înjumătăţire al HbCO în sîngele bolnavilor supuşi oxigenoterapiei cu $O_2$ pur este de 80 min., iar la presiunea de 3 atmosfere, de numai 25 min. De aceea oxigenoterapia hiperbară, efectuată în barocameră, este mult mai eficace decît oxigenoterapia izobară, adică administrarea de $O_2$ pur la presiunea atmosferică. Oxigenoterapia izobară se aplică tuturor bolnavilor, inclusiv celor cărora li se aplică oxigenoterapia hiperbară. Se administrează oxigen pur pe sondă nazofaringiană sau prin intermediul unui aparat de ventilaţie artificială, dacă bolnavul este intubat. Durata oxigenoterapiei izobare trebuie să fie de cel puţin 24 de ore. Oxigenoterapia hiperbară (p. 145) are acţiune triplă : ea corectează imediat anoxia tisulară, crescînd cantitatea de oxigen dizolvată fizic în plasmă ($PaO_2$) ; favorizează utilizarea oxigenului de către ţesuturi ; permite o disociaţie rapidă a carboxihemoglobinei şi a carboximioglobinei. Oxigenoterapia hiperbară este însă contraindicată la bolnavii care se află în colaps cardiovascular, la cei cu edem pulmonar toxic grav, la cei care prezintă tulburări de ritm car-

Scanned with OKEN Scanner

diac, ca și la bolnavii cu încărcare bronșică masivă. În formele severe de oxicarbonism acut, sînt necesare 2—3 ședințe de oxigenoterapie hiperbară ; între ședințe se efectuează oxigenoterapia izobară. Metoda este cu atît mai eficace, cu cît aplicarea ei este mai precoce, dacă se poate în primele 6 ore de la intoxicație. Celelalte măsuri terapeutice au caracter simptomatic și de susținere și se aplică de la caz la caz, după forma clinică.

*Tratamentul formelor ușoare.* Scoaterea bolnavului din mediul toxic și respirația în aer nepoluat cu CO sînt suficiente pentru îndepărtarea simptomatologiei minore, caracteristică acestei forme. La bolnavii vîrstnici, la cei cardiovasculari cunoscuți și, în general, la toți intoxicații din grupele de vîrstă peste 40 de ani, administrarea de $O_2$ 100% pe sondă nazofaringiană este obligatorie pentru a evita constituirea leziunilor miocardice. Dacă cefaleea nu cedează la oxigenoterapie, se administrează analgezice. Greața și disconfortul abdominal pot fi combătute prin spasmolitice, anticolinergice sau clorpromazină, în doze obișnuite.

*Tratamentul formelor medii* constă în esență în administrarea de oxigen, la care se adaugă terapia simptomatică și de susținere. Unii autori (Dinman, 1974) mai folosesc carbogenul, respectiv un amestec de 95% $O_2$ și 5% $CO_2$, pe considerentul că $CO_2$ deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei către dreapta (efectul Bohr), ceea ce realizează o eliberare mai mare de $O_2$ la nivelul capilarelor. În plus, $CO_2$ 5% produce vasodilatație cerebrală și stimulează centrul respirator, efecte considerate ca binefăcătoare. Carbogenul este contraindicat însă de mulți alți autori, iar noi nu l-am folosit niciodată.

*Tratamentul formelor severe.* După scoaterea bolnavului din mediul toxic, se administrează imediat oxigen pur, pe sondă nazofaringiană, în doză de 6—8 litri/min. Oxigenoterapia se continuă și în timpul transportului către spital. Este recomandabil ca bolnavii care se află în comă să fie internați imediat în secțiile de reanimare și terapie intensivă. Cînd există posibilități, se aplică oxigenoterapia hiperbară (1—3 ședințe, la 2—3 atmosfere). Așa cum s-a mai arătat, creșterea presiunii parțiale a oxigenului din plasma sanguină accelerează reacția de desfacere a HbCO, care este înlocuită treptat cu $HbO_2$. În unele cazuri, o singură ședință de oxigenoterapie hiperbară, timp de 45 min., la 2—3 atmosfere, poate determina epurarea completă a organismului de cantitatea de CO fixată pe hemoglobină și pe hemoproteinele tisulare, chiar dacă valoarea inițială a HbCO este de peste 60% (Sitcai, 1980). Cînd nu dispunem de barocameră, vom aplica oxigenoterapia izobară prin asistare respiratorie sau respirație mecanică, administrarea pe sondă nazofaringiană avînd eficacitate limitată. Pentru evitarea efectelor toxice proprii ale $O_2$, $PaO_2$ trebuie menținută sub valoarea de 300 mmHg, începînd de la 6 ore după instituirea oxigenoterapiei. Administrarea de oxigen trebuie continuată 48—72 de ore, deoarece leziunile hipoxice nu dispar imediat ce sîngele nu mai conține oxid de carbon. În afară de oxigenoterapie, se aplică măsurile de reanimare și terapie intensivă (Sitcai, 1980) : reechilibrarea respiratorie și hemodinamică, prevenirea tromboze-

Scanned with OKEN Scanner

lor intravasculare prin heparinizare şi administrare de dextrani, corticoterapia. De la caz la caz, se tratează complicaţiile prin măsuri terapeutice adecvate. Pentru complicaţiile neuropsihice care apar precoce, se administrează acid glutamic (15—20 g/zi, iniţial în perfuzie venoasă, apoi pe cale orală), corticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie venoasă, minimum 500 mg/24 de ore, primele 2—3 zile, apoi prednison per os, în doză de 1 mg/kg), vitamine din grupul B ($B_1$, $B_2$, $B_6$, $B_{12}$) şi vitamina E. Pentru combaterea edemului cerebral, unii autori recomandă glicerolul, în doză de 2 g/kg/24 de ore, administrată în patru prize (Barois şi colab., 1979).

## Acidul cianhidric

Acidul cianhidric (HCN) este un lichid incolor, care la 26° (punctul de fierbere) se transformă într-un gaz incolor, cu miros uşor de migdale amare. Este folosit în industrie şi ca rodenticid şi insecticid, precum şi în alte scopuri. Acidul cianhidric apare în gazele care se formează la distilarea cocsului, ca şi în gazele de furnal. CMA = 10 mg/mc, iar concentraţia medie = 5 mg/mc.

**Toxicitate.** Acidul cianhidric se absoarbe repede pe cale respiratorie (sub formă de gaz) şi mai lent prin piele (sub formă lichidă). Toxicitatea acidului cianhidric se datoreşte capacităţii ionului cian ($CN^{\equiv}$) de a inhiba un număr important de enzime tisulare (aproximativ 42 de enzime) şi în special citocromoxidaza, împiedicînd astfel utilizarea oxigenului molecular de către celule în procesul de respiraţie celulară. Ionul cian se combină şi cu hemoglobina, dar în proporţii foarte mici, lipsite de importanţă toxicologică. Inhibarea enzimelor celulare determină asfixia celulară. Sîngele rămîne saturat în oxigen, ceea ce explică culoarea roşie-vişinie a pielii în intoxicaţia acută fatală cu acid cianhidric. Dacă doza iniţială nu este fatală, ionul cian este eliberat progresiv de către citocromoxidază sau methemoglobină şi transformat în tiocianat, compus netoxic care se elimină prin urină.

**Simptome şi semne.** Expunerea la concentraţii mari de vapori de acid cianhidric provoacă o intoxicaţie supraacută, cu evoluţie fatală în cîteva minute. Bolnavul prezintă brusc ameţeli, palpitaţie şi dispnee, urmate de comă, convulsii, stop respirator şi stop cardiac. Expunerea la concentraţii mari, dar în doze subletale, provoacă intoxicaţia acută curabilă, cu un tablou clinic mai puţin dramatic. Primele semne constau din gust amar, senzaţie de constricţie faringiană, ameţeli, slăbiciune musculară şi stare confuzională, la care se adaugă hipersalivaţie, greaţă, vărsături şi dispnee. Tabloul clinic se poate rezuma la această simptomatologie, care dispare dacă victima părăseşte locul accidentului. Dacă expunerea continuă, simptomatologia clinică se agravează : bolnavul prezintă tulburări respiratorii (bradipnee, respiraţie sacadată), cardiovasculare (palpitaţii, tahicardie, colaps), comă şi convulsii. Pielea este palidă sau moderat cianotică şi cu nuanţă purpurie a extremităţilor. Evoluţia este de obicei fatală, prin oprirea respiraţiei şi a circulaţiei. Expunerea la concentraţii mici de acid cianhidric în atmosferă provoacă o simptomatologie mai săracă : spaimă, cefalee, vărsă-

Scanned with OKEN Scanner

turi, hiperpnee, tulburări de echilibru și uneori confuzie mintală. Fenomenele dispar în cîteva ore după ce bolnavul a părăsit mediul poluat. Forma acută prin inhalare de doze subletale este curabilă numai dacă intoxicatul a fost scos repede din mediul toxic și dacă tratamentul s-a aplicat cît mai repede posibil, chiar la locul accidentului.

**Tratamentul** comportă extremă urgență. Se dă bolnavului să inspire nitrit de amil, din 30 în 30 s, de 4—5 ori, sub controlul tensiunii arteriale. Se administrează 10 ml din soluția 3% de nitrit de sodiu, în ritm de 2,5—5 ml/min., intravenos, sub controlul tensiunii arteriale; apoi se injectează 50 ml tiosulfat de sodiu 20%, intravenos lent, în 10—20 min. Dacă simptomele reapar, se repetă administrarea de nitrit de sodiu și tiosulfat de sodiu, în aceleași doze. O altă schemă terapeutică antidotică constă din administrarea imediată intravenos, foarte lent, de 20 ml din soluția 5% de tiosulfat de sodiu, alternînd la fiecare 10 min. cu administrarea intravenoasă de 50 ml soluție 1% de albastru de metilen, care conține sulfat de sodiu 1,8% (formula lui Geiger). Injecțiile se repetă la nevoie, pînă la doza totală de 500 ml soluție de tiosulfat de sodiu și 200 ml soluție de albastru de metilen. Această schemă terapeutică nu se mai folosește astăzi, deoarece s-a demonstrat că administrarea de albastru de metilen poate fi periculoasă în intoxicația cu acid cianhidric. Antidotul cel mai recent, care se folosește astăzi în practica medicală, este tetracematul dicobaltic (Kelocyanor). Se injectează intravenos foarte rapid o fiolă de 20 ml, apoi, pe același ac, 50 ml ser glucozat 20%, în care includem 100 mg vitamina $B_1$, 10 mg vitamina $B_2$, 1 g vitamina C, 10 mg vitamina PP. La nevoie, se repetă injecția intravenoasă de Kelocyanor, o dată sau de două ori. Hidroxicobalamina sau vitamina $B_{12a}$ (Aquo-Cytobion) nu a intrat încă în practica curentă. În rest, se aplică măsurile terapeutice de combatere a șocului (p. 155), opririi respirației (p. 142), opririi circulației (p. 163), convulsiilor (p. 180) și se recurge la oxigenoterapie (p. 145).

## Clorul

Clorul molecular este un gaz galben-verzui, cînd se găsește la temperatura și presiunea obișnuită. La presiunea de o atmosferă, clorul se lichefiază, avînd punctul de fierbere la —34°. Clorul lichid se conservă și se transportă în cilindri de oțel, cu care nu reacționează. Este ușor solubil în apă. CMA = 2 mg/mc, iar concentrația medie este de 0 mg/mc.

**Toxicitate.** Clorul gazos este un toxic de contact, care reacționează direct cu țesuturile, pe care le lezează. Studii experimentale, efectuate de unii autori (Faure și colab., 1970), au arătat că clorul produce leziuni, îndeosebi pulmonare: congestie și edem la nivelul bronhiilor principale, invazia bronhiolelor cu lichid serohematic, alveolită cataralăă edematoasă serohematică și hemoragică, pneumonie reticulară hipertrofică și atrofică. Vasele parenchimului pulmonar prezintă o congestie difuză. Clasic, contactul clorului cu căile respiratorii provoacă apnee, bradicardie și vasoconstricție reflexă. Acțiunea tisulară se datorește causticității clorului, generator de

edem. În prezența apei tisulare, clorul se transformă în acid clorhidric, care are acțiune caustică directă asupra țesuturilor. Clorul, fiind avid pentru ionul de hidrogen, se unește cu acesta. Prin acțiunea lui oxidantă, clorul distruge elementele constitutive ale surfactantului alveolar, precipitînd edemul pulmonar acut lezional.

**Simptome și semne.** Primele simptome care apar după expunerea la clor sînt cele provocate de iritația mucoaselor conjunctivală, nazală, faringiană și traheobronșică. Bolnavul prezintă accese de tuse și arsuri retrosternale, cu atît mai intense, cu cît concentrația clorului în atmosferă este mai mare. Tusea poate fi însoțită de vărsături, în al căror conținut pot să apară striațiuni sanguine, datorită lezării mucoaselor. Bolnavul mai prezintă senzația de sufocare, anxietate, cefalee și stare de slăbiciune. În formele ușoare, simptomatologia constă în esență din accese de tuse persistente, astenie și dureri retrosternale. În formele grave, evoluția se produce în trei faze. La contactul cu clorul, bolnavul prezintă senzația de sufocare, anxietate, slăbiciune musculară extremă (nu poate părăsi locul accidentului), tuse violentă și lăcrimare. După ieșirea din mediul toxic, urmează o fază de acalmie de aproximativ 24 de ore. În cea de-a treia fază, se instalează edemul pulmonar acut, cu expectorație spumoasă, foarte abundentă. Dacă tratamentul instituit reușește să remită edemul pulmonar, bolnavul rămîne expus riscului infecției pulmonare cu prognostic grav. În formele foarte grave, provocate de concentrații toxice mari, evoluția este rapid mortală, prin oprirea bruscă (reflexă) a respirației sau prin edem pulmonar acut foarte grav. În formele ușoare și cu gravitate medie, evoluția este favorabilă, dacă se instituie la timp tratamentul adecvat. Astfel, în formele ușoare, simptomatologia se remite în 48 de ore, iar în cele cu gravitate medie, în 10—15 zile. În cele mai multe cazuri, simptomatologia este exclusiv respiratorie, dar în 10% din cazuri, bolnavii pot prezenta în plus o simptomatologie digestivă (dureri epigastrice, grețuri și vărsături) sau/și nervoasă (cefalee, vertije, lipotimii, pierderea stării de conștiență). Cazurile fatale publicate în literatura de specialitate sînt rare (Dixon și Deren, 1968). Beach și colab. (1969), într-un studiu pe 7 cazuri de expunere la clor, au constatat că simptomele principale au fost tusea, dispneea și durerea toracică, simptome care s-au instalat în 10 min. de la expunere și care au durat între 2—8 zile. Examenul radiologic a pus în evidență următoarele modificări : congestie, condensare și formațiuni nodulare. Edemul pulmonar a fost prezent numai într-un caz grav. Modificările au dispărut în intervalul de timp cuprins între 1—10 săptămîni. Trei bolnavi au prezentat insuficiență respiratorie. Hipoxemia a fost prezentă la 4 bolnavi și s-a corectat la terapia cu oxigen, dar într-un caz sever ea a persistat 4 zile, în ciuda terapiei continue. Toți bolnavii s-au vindecat complet. În ceea ce privește sechelele și complicațiile, studiile efectuate de unii autori (Cowitz și colab., 1967), mai ales la bolnavii care au prezentat atelectazie congestivă, au pus în evidență prezența de anomalii ventilatorii, chiar după doi ani de la accidentul acut.

**Tratamentul.** În formele ușoare, tratamentul constă în scoaterea bolnavului din mediul toxic, adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea de oxigen pe mască, cu un debit de 6—8 litri/min., timp de cîteva ore și supraveghere medicală în condiții de spitalizare (la acești bolnavi, edemul pulmonar acut poate să apară după 24 de ore de la expunere). În formele medii și grave, se instituie repausul absolut la pat, oxigenoterapie pe mască sau prin intermediul respirației cu presiune pozitivă intermitentă (Flake, 1964), antibiotice și aerosoli cu Aleudrin, 4—6 ședințe/zi, 2—3 zile, aerosoli cu corticoizi, corticoterapie și antibioterapie cu spectru larg, pe cale parenterală, tratamentul edemului pulmonar acut toxic (p. 127). Antibioterapia și corticoterapia parenterală se continuă 10—15 zile sau pînă la vindecarea completă a bolnavului.

## Fosgenul

Fosgenul sau clorura de carbonil ($COCl_2$) este un gaz fără culoare, cu miros picant, apoi dulceag, mai greu decît aerul. Gazul poate fi detectat organoleptic cu ajutorul mirosului, la concentrații mici, de numai 0,125 ppm. Se lichefiază ușor și fierbe la 8°. Este folosit în industria chimică de sinteză, la prepararea unor produse chimico-farmaceutice și a unor materii colorante. Fosgenul ia naștere din descompunerea, la temperaturi înalte, a hidrocarburilor clorate, în special a tetraclorurii de carbon, cloroformului și clorurii de metilen. CMA = 0,5 mg/mc, iar concentrația medie este de 0,2 mg/mc.

**Toxicitate.** Fosgenul este unul dintre cele mai toxice gaze folosite în industrie. Astfel, inhalarea de fosgen în concentrație de 50 ppm provoacă moartea animalului de experiență într-un interval de timp foarte scurt. Fosgenul este însă mai puțin sufocant decît clorul. Toxicitatea fosgenului se datorește probabil formării în organism a produșilor de acilare, care denaturează proteinele și lipidele structurale. Concentrații mari de fosgen provoacă leziuni caustice grave ale parenchimului pulmonar, prin eliberarea clorului, care, unindu-se cu ionii de hidrogen, formează acidul clorhidric, responsabil de iritarea și lezarea celulelor. În cazurile letale, examenul anatomopatologic a pus în evidență leziuni degenerative extinse ale epiteliului traheal, bronșic și bronhiolar, ca și leziuni de pneumonie focală edematoasă și hemoragică. Concentrațiile mari de fosgen provoacă leziuni caustice grave ale parenchimului pulmonar, urmate de deces.

**Simptome și semne.** Tabloul clinic este dominat de insuficiența respiratorie și circulatorie acută. În formele ușoare, fosgenul produce o discretă iritație a mucoasei tractului respirator, care poate fi trecută cu vederea, subiectul simțindu-se bine în primele ore de la expunere. În intoxicațiile grave, bolnavii prezintă edem pulmonar acut, care se instalează după o perioadă de latență de mai multe ore (8—12 ore), însoțit de amețeli, senzație de frig și de disconfort, sete și tuse supărătoare, expectorație inițial vîscoasă și apoi spumoasă, dispnee cu senzație de sufocare, raluri bronșice și cianoză marcată. În cele mai multe cazuri, bolnavul rămîne conștient pînă în momentul decesului, provocat de asfixie sau de insuficiența cardiacă. Dacă bolnavul supraviețuiește primele 2—3 zile, prognosticul este în general favorabil. După edemul pulmonar pot surveni complicații ca pneumonii și abcese pulmonare. Rareori bolnavii rămîn cu sechele ca bronșită cronică și bronșiectazie.

Scanned with OKEN Scanner

**Tratamentul.** Bolnavii care au fost expuși la fosgen trebuie internați în spital și puși în repaus, chiar dacă nu prezintă nici o manifestare clinică, deoarece simptomatologia poate apărea oricînd în intervalul celor 24 de ore de la expunere. După scoaterea bolnavului din mediul toxic, se aplică oxigenoterapia și se instituie repausul pentru evitarea edemului pulmonar lezional tardiv (p. 123). Oxigenoterapia trebuie efectuată chiar în cazurile în care bolnavul nu prezintă nici un simptom. De la caz la caz, se tratează edemul pulmonar acut lezional (p. 123) și șocul (p. 155).

## Oxizii de azot

Oxizii de azot sînt cunoscuți în industrie sub denumirea de „gaze" sau „fumuri nitroase", alcătuite din : protoxidul de azot sau oxidul nitros ($N_2O$), oxidul nitric (NO), bioxidul de azot ($NO_2$), trioxidul de azot ($N_2O_3$), tetraoxidul de azot ($N_2O_4$) și pentaoxidul de azot ($N_2O_5$). CMA exprimată în $NO_2$ este de 10 mg/mc.

**Toxicitate.** Din cei șase componenți ai fumurilor nitroase, NO și $NO_2$ sînt principalii compuși toxici. Oxidul nitric (NO), care este principalul oxid de azot din fumurile nitroase, este un gaz fără culoare, care se oxidează ușor în bioxid de azot ($NO_2$), cu ajutorul oxigenului atmosferic. Toxicitatea oxidului nitric se datorește nitriților care iau naștere din biotransformarea lui și care produc vasodilatație, hipotensiune, ameteli, methemoglobinemie și obnubilare. Bioxidul de azot, cel mai toxic constituent al fumurilor nitroase, este un gaz brun-roșcat, mult mai greu decît aerul, care se află în echilibru cu dimerul său, tetraoxidul de azot. Transformarea $NO_2$ în $N_2O_4$ se face printr-o reacție rapidă și reversibilă, al cărei echilibru depinde de temperatură : la 35°, amestecul constă din 70% $N_2O_4$ și 30% $NO_2$. Protoxidul de azot este mult mai periculos pentru aparatul bronhopulmonar decît bioxidul de azot (Mustafa și Tierney, 1978). De la expunere pînă la apariția primelor semne se scurg 5—72 de ore, timp în care se produce inflamația parenchimului pulmonar (pneumonia chimică), urmată de exsudație în spațiile alveolare și edem pulmonar. În cazurile severe, moartea se produce prin asfixie, la cîteva ore după apariția primelor simptome respiratorii. Leziunile pulmonare apar ca o consecință a reacției dintre oxizii de azot și structurile pereților bronhiolelor și alveolelor. Studiul bioptic al plămînului (Moscowitz și colab., 1964), efectuat la trei săptămîni după expunere, a arătat prezența unei bronșiolite în stadiul de organizare, cu mase de fibroblaști și fibre de colagen în fiecare bronhiolă. În alveole s-a pus în evidență un infiltrat cu celule mononucleare. Repetarea biopsiei după șase luni de la expunere, la același bolnav, a pus în evidență vindecarea bronșiolitei, prezența de saci alveolari dilatați și îngroșarea marcată a septurilor alveolare, prin depunerea de colagen.

**Simptome și semne.** Expunerea la doze letale produce bronhospasm, deprimarea și oprirea respirației cu evoluție fatală, prin asfixie. Expunerea la concentrații subletale produce un tablou clinic cu evoluție caracteristică, bifazică, cu „interval liber" între fenomenele de debut extrapulmonare și cele pulmonare. În timpul expunerii bolnavii nu pre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă nici un simptom, cu excepția cîtorva chinte de tuse și uneori stare de oboseală și greață. Cînd concentrația oxizilor de azot din atmosferă este mai mare, simptomatologia care se instalează în timpul expunerii constă din : tuse, sufocare, cefalee, greață, dureri abdominale și dispnee sau senzație de constricție sau durere toracică cu caracter de arsură. La acestea se mai adaugă hipotensiunea arterială provocată de vasodilatația ce apare în urma acțiunii nitriților formați în organism prin biotransformarea oxizilor de azot. Urmează apoi intervalul liber, care durează 5—72 de ore, timp în care gazatul își poate relua activitatea. Treptat, apar simptomele și semnele care preced edemul pulmonar acut toxic : oboseală, neliniște, agitație, tuse, hiperpnee, dispnee progresivă. Apar apoi semnele clinice ale edemului pulmonar acut toxic : respirații frecvente și superficiale, cianoză, tuse moderată sau violentă cu expectorație serohematică spumoasă, aerată și raluri bronșice. În formele cu evoluție favorabilă, fenomenele se remit treptat, sub influența tratamentului. În perioada de convalescență, examenul radiologic pune în evidență formațiuni micro- sau macronodulare, care dispar odată cu rezorbția edemului din interstițiul pulmonar. Tot în această perioadă apar frecvent infecții bronșice, pneumonii bacteriene sau bronhopneumonii. Vindecarea se poate face cu unele sechele ca emfizemul pulmonar, fibroza pulmonară și bronșiectazia. Tse și Bockman (1970) au urmărit timp de 18 luni patru bolnavi intoxicați cu oxizi de azot. Dintre aceștia, un bolnav a evoluat către insuficiență pulmonară cronică. În rare cazuri, după remisiunea edemului pulmonar și o perioadă de liniște de cîteva săptămîni, se produce o reactivare a simptomatologiei bronhopulmonare legată de prezența unor leziuni proliferative care obstruează lumenul bronhiolelor și care, la examenul radiologic, apar ca imagini micronodulare diseminate în ambele cîmpuri pulmonare, ce pot deveni confluente în treimea superioară a plămînilor. Este forma clinică cu evoluție în trei faze, întîlnită la muncitorii din silozurile de porumb, în care oxizii de azot iau naștere din fermentația îngrășămintelor azotate. Această formă clinică este expresia unei bronșiolite obliterante toxice (Lowry și Schuman, 1956). În formele cu evoluție gravă sau fatală, starea de conștiență a bolnavului se alterează treptat pînă la comă, iar funcția circulatorie se deteriorizează, evoluînd către colaps. În final, se produce moartea prin asfixie, la cîteva ore de la apariția primelor semne de edem pulmonar acut toxic.

**Tratamentul.** După scoaterea bolnavului din mediul toxic, acesta trebuie pus în repaus absolut la pat sau în fotoliu pentru cel puțin 24—48 de ore, indiferent dacă în timpul expunerii a prezentat sau nu simptome sau semne de intoxicație. De îndată ce apar primele semne de intoxicație, se instituie oxigenoterapia pe sondă nazofaringiană (p. 142) sau pe mască oronazală, cu un debit de 6—8 litri/min. Folosirea măștii are avantajul că oxigenul poate fi administrat sub o ușoară presiune. Pentru îndepărtarea stării de anxietate și reducerea dispneei, unii autori recomandă doze mici de morfină (10 mg subcutanat) ; noi apreciem că opiaceele și succedaneele acestora sînt formal contraindicate la asemenea bolnavi. Odată declanșat edemul pulmonar acut toxic, se instituie mă-

Scanned with OKEN Scanner

surile terapeutice adecvate (p. 127). Trebuie reţinut că unele droguri sînt ineficace şi chiar periculoase. Este vorba de atropină, epinefrină, expectorante, emetice, sedative şi chiar de glicozizii digitalici. Unii autori recomandă totuşi digitalizarea cu ouabainä. Hipotensiunea arterială şi şocul sînt secundare anoxiei şi hemoconcentraţiei, ceea ce creează dificultăţi deosebite. Astfel, venesecţia şi refacerea volemiei cu ser fiziologic sînt măsuri terapeutice raţionale, după unii, şi periculoase şi contraindicate după alţii. Oricum, cînd bolnavul se află în şoc, emisiunea de sînge trebuie evitată, deoarece ea accentuează hipotensiunea sau şocul. Venesecţia poate fi înlocuită cu aplicarea de garouri pe extremităţi, garouri care se rotează. În formele severe de edem pulmonar acut toxic, este necesară intubaţia traheală, aspiraţia traheobronşică, ventilaţia mecanică cu presiune pozitivă intermitentă (p. 127). Pentru reducerea reacţiei inflamatorii şi a fibrozei pulmonare ulterioare se administrează corticoizi (p. 128), iar pentru prevenirea şi combaterea infecţiilor bronhopulmonare se instituie monoterapia antibiotică sau asociaţia de antibiotice. După remiterea simptomatologiei, bolnavul trebuie reţinut în spital încă minimum 2—3 săptămîni şi apoi urmărit activ minimum şase luni, prin controale clinice şi radiologice repetate.

## Bioxidul de sulf

Bioxidul de sulf ($SO_2$), numit şi anhidridă sulfuroasă, este un gaz incolor, neinflamabil, cu miros înţepător şi gust acid, foarte solubil în apă, cu care formează acidul sulfuros. Acesta din urmă are tendinţa de oxidare la acid sulfuric. Bioxidul de sulf se umidifică şi se oxidează uşor, formînd acidul sulfuros ($H_2SO_3$), care se transformă în acid sulfuric ($H_2SO_4$). Este mai greu decît aerul. CMA = 15 mg/mc, iar concentraţia medie = 10 mg/mc.

**Toxicitate.** Bioxidul de sulf este un gaz iritant, care acţionează prin intermediul acidului sulfuros şi acidului sulfuric ce se formează la contactul gazului cu mucoasele umede. Se poate absorbi ca atare pe cale respiratorie sau în soluţie, sub formă de acid sulfuros, pe cale digestivă. Poate pătrunde în organism şi pe cale transcutanată. Odată absorbit, difuzează în ţesuturi, unde produce acidoză metabolică cu scăderea rezervei alcaline din sînge şi eliminarea compensatorie de amoniac, prin urină. La nivelul ţesuturilor se comportă ca un toxic celular, provocînd tulburări în metabolismul proteinelor, hidraţilor de carbon, carenţă de vitamine B şi C şi inhibarea enzimelor oxidative. În doze mari, poate deprima măduva hematopoietică şi poate produce methemoglobinemie. Acidul sulfuros este metabolizat în sulfaţi, care se elimină prin urină.

**Simptome şi semne.** Intoxicaţia acută cu bioxid de sulf este rară şi în majoritatea cazurilor, accidentală (Untea şi colab., 1970). Expunerea la concentraţii mici provoacă simptome şi semne de iritaţie a conjunctivelor oculare, mucoasei nazale şi a căilor respiratorii. Expunerea la concentraţii mari este urmată de sufocare, disfonie sau afonie (prin laringospasm şi edem laringian), tulburări de deglutiţie (prin spasmul musculaturii faringelui), dispnee, cianoză şi edem pulmonar acut. În formele severe, apar tulbu-



Scanned with OKEN Scanner

rări ale stării de conștiență : confuzie mintală, halucinații și comă. Bolnavii prezintă în același timp blefaroconjunctivită cu edem palpebral, keratită și uneori, leziuni ale pielii. Dacă expunerea este prelungită și nu se produce moartea, apar leziuni bronhopneumonice cu aspect necrotic. Asemenea cazuri evoluează de regulă către edem pulmonar acut toxic și stare de șoc.

**Tratamentul.** Primul gest terapeutic care se aplică bolnavului după scoaterea acestuia din mediul toxic este administrarea de oxigen și punerea în repaus absolut, deoarece efortul fizic poate declanșa edemul pulmonar. Leziunile oculare se tratează prin spălătură prelungită cu soluție bicarbonatată 2%. Leziunile mucoasei nazale se tratează prin instilații de cîteva picături de efedrină din soluția 2—3%. În formele severe, se tratează laringo-traheobronșita acută toxică (p. 121), edemul pulmonar acut toxic (p. 127), insuficiența respiratorie acută (p. 142) și șocul (p. 155).

## Hidrogenul arseniat

Hidrogenul arseniat sau arsina ($H_3As$) este un gaz incolor, mai greu decît aerul, inodor cînd este proaspăt și pur și cu miros de usturoi, cînd este impur. Se lichefiază la —58,5°. Hidrogenul arseniat ia naștere la prelucrarea unor minereuri care conțin arseniuri și vin în contact cu soluții acide. De asemenea, el ia naștere cînd hidrogenul, în stare născîndă, acționează asupra unui compus oxigenat arseniat. Riscurile de intoxicație acută sînt mari în industria chimică, metalurgică și în rafinării (DePalma, 1969).

CMA = 0,3 mg/mc, iar concentrația medie este de 0,1 mg/mc.

**Toxicitate.** Hidrogenul arseniat este cel mai toxic compus al arsenului. El poate produce fenomene toxice la concentrații cu mult sub valoarea de 30 ppm, concentrație mult sub limita celei semnalizate de către aparatul olfactiv. Expunerea timp de 30 min. la o concentrație de 250 ppm este fatală. Efectele toxice ale hidrogenului arseniat provoacă : edem pulmonar acut toxic (Hocken și Bradshaw, 1970), leziuni miocardice (Josephson și colab., 1951), hemoliză intravasculară (Pernis și Magistretti, 1960), leziuni renale (Muehrcke și Pirani, 1968) și leziuni hepatice (Hocken și Bradshaw, 1970). Datorită proprietății lui de agent puternic reductor, hidrogenul arseniat pătruns în sînge hemolizează eritrocitele, combinîndu-se cu hemoglobina din ele și cu structurile membranei eritrocitului și în special cu glutationul și acidul lipoic, substanțe care mențin integritatea membranei eritrocitare. Leziunile hepatocelulare sînt minime. Leziunile renale rezultă atît din acțiunea directă a hidrogenului sulfurat asupra parenchimului renal, cît și din acțiunea unui complex toxic „arsină-hemoglobină", eliberat în timpul hemolizei (Muehrcke și Pirani, 1968). Inițial, leziunile au caracter de necroză tubulară acută, apoi ele cuprind și interstițiul renal, avînd o evoluție cronică și ducînd la fibroză interstițială focală. La cîțiva ani de la intoxicația acută, aceste leziuni sechelare pot fi responsabile de instalarea unei insuficiențe renale cronice (Muehrcke și Pirani, 1968).

**Simptome și semne.** Tabloul clinic este dominat de simptomele și semnele hemolizei intravasculare acute

Scanned with OKEN Scanner

și de cele ale insuficienței renale acute (Pinto și colab., 1950 ; McKinstry și Hickes, 1957 ; Neuwirtova și colab., 1961 ; Jenkins și colab., 1965). După aproximativ 2 ore de la expunere, bolnavul prezintă greață, vărsături și crampe abdominale. Hematuria și hemoglobinuria apar după 2—3 ore, în funcție de cantitatea de toxic pătrunsă în organism. În interval de 12 ore se instalează icterul hemolitic toxic care are nuanța bronzului. Colorația icterică a tegumentelor nu este proporțională cu bilirubinemia (Levinsky și colab., 1970). După expuneri masive, semnele de insuficiență renală acută se instalează imediat și starea bolnavului poate evolua către exitus, dacă nu se instituie terapia adecvată. Anuria se instalează și ca urmare a depunerii hematiilor hemolizate și hemoglobinei în tubii renali (Steel și Feltham, 1950). Este de reținut că în unele cazuri, hemoliza poate fi masivă, iar leziunile renale minime. Unii bolnavi prezintă modificări electrocardiografice, și anume unde T pozitive înalte și simetrice, determinate de creșterea potasemiei indusă de hemoliza intravasculară acută (Josephson și colab., 1951). Într-un caz descris de Hocken și Bradshaw (1970), bolnavul a prezentat o flebită superficială legată probabil de hemoliza intravasculară acută. Dacă bolnavii supraviețuiesc primelor 24 de ore, evoluția depinde în cea mai mare măsură de gradul leziunilor renale. În general, vindecarea necrozei tubulare acute este completă, iar prognosticul vital bun. Uneori vindecarea se însoțește de un deficit de filtrare glomerulară (Briggs și colab., 1967), de intensitate variabilă.

**Tratamentul.** Tratamentul antidotic constă în administrarea de dimercaptopropanol (p. 82), dar eficacitatea lui pare să fie minimă. După unii autori (DePalma, 1969 ; Hocken și Bradshaw, 1970 ; Pinto, 1976), măsurile terapeutice cele mai eficace sînt : exsanguinotransfuzia imediată (p. 114), pentru înlăturarea hematiilor lezate de arsină și pentru înlocuirea celor hemolizate ; hemodializa (p. 111), care se aplică în insuficiența renală acută ; respirația artificială și oxigenoterapia, în cazurile în care evoluează cu edem pulmonar (p. 127) și insuficiență respiratorie (p. 137). În timp ce exsanguinotransfuzia îndepărtează arsina din sînge, hemodializa nu influențează concentrația acesteia. Anemia hemolitică se tratează prin transfuzie de sînge.

## Hidrogenul sulfurat

Hidrogenul sulfurat ($H_2S$) este un gaz incolor la temperatura obișnuită, solubil în apă. Este un acid dibazic slab. Deoarece este mai greu decît aerul, are tendința de a se acumula în locuri joase, unde lipsește mișcarea aerului. Are un miros caracteristic de ouă stricate. Se utilizează în industrie și în laboratoare. În industria petrochimică se poate degaja din petrolul brut, de unde și riscul de intoxicații, îndeosebi în rafinăriile de petrol. În natură se formează prin descompunerea proteinelor animale de către microorganisme. CMA = 15 mg/mc, iar concentrația medie este de 10 mg/mc.

**Toxicitate.** Hidrogenul sulfurat pătrunde în organism pe cale pulmonară, odată cu aerul inspirat și în anumite condiții, pe cale transcuta-

Scanned with OKEN Scanner

nată, comportîndu-se ca un toxic sistemic (Poda, 1966). Ajuns în lichidele organismului, aproximativ jumătate din hidrogenul sulfurat disociază, punînd în libertate $HS^-$. Forma nedisociată străbate mai repede membranele biologice decît forma disociată, anionică. Inactivarea toxicului se face la nivelul ficatului, prin intervenţia unei sulfoxidaze (Sörbo, 1960), dar există şi mecanisme neenzimatice de inactivare, ca de exemplu formarea de legături disulfidice cu glutationul ; de aceea, unii autori recomandă glutationul ca antidot (Smith şi Abbanat, 1966). Hidrogenul sulfurat, care nu a suferit procesul de metabolizare, se elimină prin plămîni, iar cel biotransformat se elimină prin urină, sub formă de metaboliţi (polisulfuri, tiosulfat şi sulfat). Inhalat în concentraţii de 50 ppm, hidrogenul sulfurat produce simptome şi semne de intoxicaţie, iar în concentraţie de 0,1—0,2% produce moartea numai în cîteva minute. La concentraţii mari, mirosul caracteristic de hidrogen sulfurat nu mai este un mijloc eficace de detectare a acestui gaz în atmosferă, deoarece toxicul paralizează rapid aparatul olfactiv (Ahlbord, 1951 ; Milby, 1962). Hidrogenul sulfurat este un toxic sistemic care poate acţiona cu rapiditatea acidului cianhidric. Efectele toxice se datoresc blocării sistemelor enzimatice ale proceselor exsudative celulare şi, în special, blocării citocromoxidazei. Anionul $HS^-$ formează complexe stabile cu methemoglobina, respectiv cu fierul trivalent al acesteia. S-a constatat experimental că animalul este protejat de acţiunea toxică a hidrogenului sulfurat prin inducerea terapeutică de methemoglobinemie (Smith şi Gosselin, 1964). Administrarea de nitrit de sodiu are de asemenea efect antidotic (Scheler şi Kabisch, 1963). Mecanismul acestor efecte este atribuit competiţiei pentru hidrogenul sulfurat între citocromoxidaza tisulară şi methemoglobina circulantă, aceasta din urmă legînd toxicul, după care îl eliberează treptat proceselor de detoxicare endogenă. Din considerentele de mai sus, inducerea methemoglobinemiei a fost propusă ca metodă de terapie antidotică la om (Smith şi Gosselin, 1964 şi 1966). În cazurile fatale comunicate de diferiţi autori (Briesse, 1961 ; Adelson şi Sunshing, 1966 ; Simson şi Simpson, 1971), examenul morfopatologic a pus în evidenţă, în afară de edemul pulmonar, şi alte leziuni şi alterări anatomice : congestie şi peteşii hemoragice la nivelul plămînilor şi creierului ; cianoză cu tentă cenuşie-verzuie ; coloraţia verzui-purpurie a sîngelui, viscerelor şi cortexului cerebral.

**Simptome şi semne.** În funcţie de concentraţia gazului şi de durata de expunere, apar simptome şi semne din partea sistemelor, organelor şi ţesuturilor lezate. Expunerile de scurtă durată lezează structurile polului anterior al globilor oculari, determinînd keratoconjunctivită care evoluează benign, cu fotofobie, dureri şi lăcrimare. Keratoconjunctivita se instalează la cîteva zile sau la cîteva ore de la expunere şi se vindecă spontan, dacă nu survin suprainfecţii (Grant, 1972). Expunerea îndelungată şi la concentraţii mai mari produce simptome şi semne de inflamaţie a căilor aeriene şi parenchimului pulmonar : rinită cu anosmie, traheobronşită cu dureri retrosternale şi tuse, edem pulmonar cu dispnee severă şi bronhopneumonie. Edemul pulmonar apare de regulă

Scanned with OKEN Scanner

după expuneri masive și duce deseori la sfîrșit letal (Breysse, 1961 ; Kemper, 1966). Expunerea la concentrații mari provoacă simptome și semne nervoase (cefalee, ameteli, vertij, slăbiciune în extremități, comă), simptome și semne digestive (salivație, greață, vărsături), precum și transpirații, tahicardie și diferite aritmii. În cursul intoxicațiilor acute masive, bolnavul poate intra brusc în stare de comă și șoc, fără nici un semn de avertizare. Alteori, bolnavul devine repede apneic, prezintă convulsii anoxice, uneori cu opistotonus și *risus sardonicus*. Într-un caz extrem de grav, comunicat de Kemper (1966), bolnavul a prezentat ca simptome și semne esențiale : edem pulmonar, deprimare respiratorie, convulsii, semne de miocardită toxică, tahicardie, cianoză, amnezie. Evoluția cazurilor expuse la doze subletale se face către vindecare lentă și progresivă, bolnavul prezentînd : tuse reziduală trenantă, dilatație cardiacă, puls lent, albuminurie, nevrită periferică și un oarecare grad de amnezie și tulburări psihice. În alte cazuri, sechelele neurologice se caracterizează prin tremurături intenționale, tulburări de echilibru și tulburări uneori grave din partea trunchiului cerebral și scoarței cerebrale, care au suferit leziuni (Hurwitz și Taylor, 1954 ; Aufdermauer și Tönz, 1970). În cele mai multe cazuri, vindecarea completă reprezintă însă regula (Kleinfeld și colab., 1964).

**Tratamentul.** În formele ușoare, se tratează keratoconjunctivita : se instilează în sacul conjunctival cîte o picătură de ulei comestibil și cînd hiperemia este importantă, cîte 3—4 picături din soluția de adrenalină 1 : 1 000, la intervale mici, de 5 min., pînă cînd bolnavul primește asistența unui oftalmolog. În cazurile care evoluează cu dureri mari, se recurge la instilarea de anestezic local, cîte 2—3 picături din soluția de cocaină 1—3%. După scoaterea bolnavului din mediul toxic, se instituie oxigenoterapia și respirația artificială. Aplicarea respirației gură la gură poate fi periculoasă pentru salvator (Milby, 1962 ; Kleinfeld și colab., 1964). Administrarea unui methemoglobinizant, ca antidot cu acțiune indirectă, poate fi utilă. Se încearcă albastru de metilen, 50 ml din soluția 1%, sau nitrit de sodiu, 10 ml din soluția 3%, pînă la doza totală de 1 g (30 ml). Așa cum am arătat, methemoglobina formată intră în competiție cu citocromoxidaza pentru hidrogenul sulfurat. Se aplică terapia funcțională și de susținere, care se adresează insuficienței respiratorii acute (p. 142) și cardiovasculare acute (p. 155). Se tratează intensiv edemul pulmonar acut toxic (p. 127) și se aplică antibioterapia de protecție, pentru infecțiile pulmonare bacteriene secundare (p. 122).

## Amoniacul

Amoniacul ($NH_3$) este un gaz cu miros înțepător și sufocant, foarte solubil în apă, cu care formează hidroxidul de amoniu ($NH_4OH$). Se lichefiază ușor, la —33°. Se depozitează sub formă de amoniac anhidru lichid, care este foarte volatil la presiunea atmosferică și la temperatura ambiantă. În natură, ia naștere din putrefacția substanțelor care conțin azot. În imediata vecinătate a substanțelor în putrefacție, amoniacul realizează concentrații de 15—1 500 ppm. Soluțiile concentrate de amoniac în apă la 25°, conțin 28—29%

$NH_3$. Ele manifestă proprietăţile gazului, respectiv mirosul înţepător şi sufocant şi causticitatea. Sub formă de gaz, amoniacul se foloseşte în agregatele frigorifice, în industria chimică de sinteză, textilă, industria petrolului, hîrtiei, în cosmetică şi în laboratoare. Se mai foloseşte ca agent de curăţire şi albire, în gospodării. CMA = 30 mg/mc, iar concentraţia medie este de 20 mg/mc.

**Toxicitate.** Amoniacul anhidru (gazul) este un toxic de contact, care reacţionează direct cu ţesuturile, pe care le lezează. El nu este un toxic sistemic, deoarece nici inhalarea şi nici ingestia acestuia nu permit absorbţia de cantităţi cu semnificaţie toxicologică. Gazul se dizolvă în ţesuturile cu care vine în contact, dînd naştere hidroxidului de amoniu, soluţie alcalină caustică. Contactul amoniacului cu pielea determină arsuri de gradul I şi II. Contactul amoniacului cu conjunctivele şi corneea provoacă leziuni ulcerative de conjunctivită. Contactul gazului cu mucoasa căilor aeriene provoacă leziuni de diferite grade, de la simpla hiperemie şi edem pînă la necroza acesteia, iar contactul cu membrana alveolocapilară provoacă edem pulmonar acut lezional (Levy şi colab., 1964 ; Pernot şi colab., 1972 ; Walton, 1973). Inhalarea de aer în care concentraţia amoniacului este de 50 ppm este semnalizată prin mirosul caracteristic al gazului. La concentraţia de 700 ppm, amoniacul provoacă iritaţia ochiului şi instalarea de leziuni permanente, dacă nu se iau măsuri terapeutice. La concentraţia de peste 1 000 ppm apar leziuni caustice de contact, iar la 5 000 ppm, se produce moartea imediată, prin spasm sau edem laringian (Deichmann şi Gerarde, 1969). Studiile anatomopatologice efectuate în cazurile fatale (Dérobert şi colab., 1964) au pus în evidenţă : leziuni ulcero-necrotice acute la nivelul faringelui, laringelui, traheei şi bronhiilor, survenite pe un fond de congestie masivă şi edem important al mucoasei ; edem pulmonar, caracterizat prin prezenţa în alveolele pulmonare şi în bronhiole a unui exsudat fibrinoleucocitar ; leziuni hemoragice, manifestate sub formă de purpură a mucoasei traheale şi alveolită hemoragică, în cazurile de moarte imediată. Calea digestivă nu prezintă leziuni semnificative, cu excepţia hiperemiei şi edemului de la nivelul esofagului şi al mucoasei gastrice provocate de $NH_3$ înghiţit.

**Simptome şi semne.** Intoxicaţia acută cu amoniac anhidru (gaz) poate realiza tablouri clinice cu gravitate variabilă, de la simpla iritaţie de contact a mucoaselor pînă la moartea subită, survenită la locul accidentului (Calvet şi colab., 1959 ; Gaultier şi colab., 1964 ; Saury şi colab., 1964 ; Ionescu, 1970 ; Pernot şi colab., 1972 ; Walton, 1973 ; Mogoş, 1981). În formele uşoare de intoxicaţie predomină simptomele şi semnele determinate de leziunile oculare, ale tractului respirator, pielii şi mucoasei faringoesofagogastrice. Semnele oculare sînt expresia unei conjunctivite acute : dureri, blefarospasm şi lăcrimare. Semnele respiratorii, care traduc iritaţia mucoasei nazale, faringiene şi traheale, se manifestă prin tuse seacă, arsură retrosternală şi dispnee. Examenul O.R.L. pune în evidenţă edemul mucoasei laringotraheale şi uneori, mici ulceraţii necrotice. După cîteva ore de la expunere, chiar în cazurile cu leziuni traheobronşice minime, se poate instala edemul pulmonar acut toxic (Mogoş, 1981).

Scanned with OKEN Scanner

După cîteva zile de la expunere, pot să apară simptomele și semnele unei pneumopatii acute chimice : dureri toracice, dispnee, tuse cu expectorație uneori hemoptoică, stare subfebrilă, astenie, accentuarea desenului bronhopulmonar și imagini „în fulgi de zăpadă", la examenul radiologic. Evoluția suferinței respiratorii este în general favorabilă, simptomele și semnele dispărînd în 2—3 săptămîni, fără sechele imediate aparente, dar cu posibilitatea constituirii acestora într-un timp mai îndelungat (Walton, 1973). Leziunile cutanate sînt marcate în cazurile de contact al amoniacului lichid sau în soluție cu pielea sau în cazurile în care degajarea de gaz este intensă. De cele mai multe ori este vorba de o dermită de contact, cu eritem dureros și arsuri superficiale și, rareori, cu flictene. Simptomele și semnele provocate de leziunile mucoasei bucofaringiene și digestive constau în senzația de arsură la nivelul faringelui, în regiunea retrosternală și epigastrică. Inhalarea amoniacului sub formă de gaz și înghițirea unei cantități neînsemnate din acesta nu provoacă leziuni caustice esogastrice, așa cum se întîmplă în cazurile de ingestie de soluție concentrată de hidroxid de amoniu. Bolnavii acuză totuși jenă sau durere epigastrică, însoțite de vărsături. Într-un studiu efectuat de noi pe 50 de cazuri, cu ocazia unei intoxicații colective cu amoniac lichid (gaz), am constatat că toți bolnavii care au fost expuși au prezentat și o simptomatologie digestivă, mărturie a iritației esofagogastrice. În formele cu gravitate medie, simptomele și semnele sînt strîns legate de acțiunea caustică a amoniacului pe suprafețele expuse la agresiunea chimică (Walton, 1973). Bolnavii acuză durere cu caracter de arsură la nivelul gurii și fundului gîtului, care le inhibă respirația și le dă senzația de moarte iminentă. Ei prezintă rinoree sanguinolentă, afonie, iar respirația și tusea se fac cu dificultate. Simptomatologia oculară se exprimă prin blefarospasm, lăcrimare intensă și hiperemia conjunctivelor. În unele cazuri, corneea devine mai puțin transparentă, iar conjunctiva palpebrală prezintă flictene. La cîteva ore după expunere apare cianoza, iar tegumentele și mucoasele expuse (pielea feței și a mîinilor, mucoasa bucală și faringiană) se edematiază și se acoperă de flictene. Flictenele cresc, confluează și se sparg, lăsînd să se scurgă un lichid serohemoragic. Examenul O.R.L. evidențiază leziuni de faringotraheită acută. Auscultația toracelui decelează raluri umede în inspirație și wheezing în expirație, în unele cazuri. În primele 48—72 de ore se constată o îmbunătățire a stării bolnavilor, semnalată prin ameliorarea senzației de constricție toracică și de dificultate în respirație, paralel cu creșterea acceselor de tuse, care devine din ce în ce mai productivă. Sputa conține urme de material necrotic și diminuează odată cu rărirea acceselor de tuse. Examenul radiologic pune în evidență zone izolate de atelectazie și condensare, care dispar în cîteva zile. În formele grave de intoxicație acută masivă cu amoniac, moartea poate surveni brutal, în cursul unui tablou clinic de asfixie acută, înainte de acordarea primului ajutor. La bolnavii care supraviețuiesc, simptomatologia clinică evoluează în trei faze : inițială, de ameliorare și de agravare. În faza inițială, tabloul clinic este dominat de semnele edemului pulmonar acut toxic și ale insuficienței cardiovasculare acute. Ede-

Scanned with OKEN Scanner

mul pulmonar are caracter hemoragic, este grav, putînd determina decesul bolnavului, dar el reacționează în general favorabil la tratament. Faza de ameliorare urmează remisiunii simptomelor și semnelor de edem pulmonar acut și redresării tensiunii arteriale. Examenul radiografic pulmonar arată însă semne de pneumopatie acută toxică : accentuarea desenului bronhovascular și imagini de edem pulmonar interstițial. În faza de agravare, care urmează celei de falsă ameliorare, bolnavul prezintă semne de insuficiență respiratorie acută (dispnee, cianoză, tiraj, raluri difuze diseminate bilateral) și de insuficiență cardiovasculară acută. Starea generală este alterată, bolnavul este hipertermic, anorexic și astenic. Radiografia pulmonară pune în evidență prezența de opacități dense, mai mult sau mai puțin întinse, diseminate, uneori cu imagini de atelectazie localizată. Determinarea gazelor sanguine arată scăderea $PaO_2$ (hipoxemie), creșterea $PaCO_2$ (hipercapnie), pH scăzut (cu bicarbonații în limite normale sau scăzuți, cînd există o acidoză metabolică asociată). Faza de agravare este determinată de infecția secundară a leziunilor chimice bornhopulmonare, respectiv de suprainfecția leziunilor ulceroase ale mucoasei traheobronșice și constituirea de focare bronhopneumonice cu microabcese centrate de bronhiile obstruate. Starea bolnavului poate evolua către deces, prin insuficiență respiratorie și circulatorie acută sau prin septicemie. Unele cazuri răspund însă favorabil la tratamentul intensiv.

**Tratamentul.** Măsurile terapeutice de prim ajutor constau din scoaterea bolnavului din mediul toxic și spălarea leziunilor caustice ale pielii și mucoasei oculare cu cantități mari de apă (preferabil cu soluție de borat de sodiu). În cazurile ușoare, bolnavii sînt internați în spital, unde se instituie măsurile care privesc laringotraheobronșita acută toxică (p. 121), pneumopatia acută chimică (p. 133) și leziunile oculare și tegumentare (p. 105). În formele grave, care evoluează de la început cu insuficiență respiratorie și circulatorie acută, după acordarea primului ajutor (oxigen pe mască, respirație artificială și, la nevoie, masaj cardiac extern), bolnavii trebuie internați într-un serviciu de reanimare, unde se instituie mijloacele de terapie intensivă ale insuficienței respiratorii acute (p. 142) și cardiovasculare acute (p. 155). Atît în formele ușoare, cît și în cele grave, antibioterapia de protecție și corticoterapia în scop antiinflamator sînt măsuri terapeutice obligatorii. În cazurile care evoluează cu bronhospasm, este necesară terapia cu bronhodilatatoare în aerosoli, ca izoprenalină (Novodrin), orciprenalină (Alupent) sau fenoterol (Berotec), la care se adaugă sau nu, de la caz la caz, fluidifiante ale secreției bronșice (Bromhexin). În cazurile de edem și spasm laringian, este necesară traheostomia, singura măsură terapeutică salvatoare.

## Formaldehida

Formaldehida sau aldehida formică (HCHO) este un gaz cu miros înțepător, perceptibil la concentrații chiar mai mici de 1 ppm. Soluția de formaldehidă în 40% poartă numele de formol sau formalină. Formaldehida are numeroase utilizări industriale, iar formalina este folosită ca dezinfectant, deodorant și agent de conservare (îmbălsămări, piese ana-

Scanned with OKEN Scanner

tomice). CMA = 4 mg/mc. Doza letală de formol este de 60—90 ml.

**Toxicitate.** Formaldehida este un toxic atît local, cît şi sistemic. Expunerea la concentraţii mici de formaldehidă provoacă iritaţie, în special a ochilor şi tractului respirator. Iritaţia se limitează la căile aeriene superioare, deoarece formaldehida, fiind solubilă în apă, este captată de mucusul care tapetează mucoasa faringelui, laringelui, traheei şi bronhiilor mari. Expunerea la concentraţii mari poate provoca moarte subită, prin edem şi spasm glotic. Ingestia de soluţii diluate de formol provoacă iritaţia mucoasei gastrice, iar ingestia de soluţie concentrată provoacă leziuni necrotice grave ale mucoasei bucale, esofagiene şi gastrice. Acţiunea toxică sistemică a formaldehidei se exercită în special asupra sistemului nervos central, pe care îl deprimă. Produce leziuni degenerative la nivelul ficatului, rinichiului, inimii şi creierului. Formaldehida are efect inhibitor asupra sistemelor enzimatice fundamentale.

**Simptome şi semne.** Simptomatologia clinică a intoxicaţiei cu formaldehidă depinde de concentraţia acesteia în atmosfera mediului poluat. Concentraţia de 2—3 ppm provoacă senzaţia de furnicătură la nivelul ochilor, mucoasei nazale şi faringiene ; la 4—5 ppm, senzaţia de disconfort creşte rapid, iar la 10 ppm, este tolerată cu dificultate şi pentru timp scurt. Concentraţii de 10—20 ppm determină senzaţia de sufocare, de arsură la nivelul ochilor, mucoasei nazale şi traheei, lăcrimare intensă şi tuse severă. Concentraţiile de 50—100 ppm produc senzaţia de constricţie toracică, cefalee, palpitaţii, iar în cazuri severe, moarte prin edem sau spasm glotic. În caz de inhalare masivă, apar fenomene de bronşiolită, emfizem pulmonar şi edem pulmonar acut. Ingestia de formol este urmată imediat de dureri violente retrosternale şi epigastrice, însoţite uneori de vărsături sanguinolente, cu miros de formol. Aceste simptome sînt expresia leziunilor caustice ale tractului digestiv. În formele severe, se instalează colapsul, coma cu sau fără convulsii şi anuria. Decesul se produce prin insuficienţă cardiovasculară acută sau prin oprire respiratorie. Urinile pot conţine proteine, cilindri şi hematii.

**Tratamentul.** În intoxicaţia prin inhalaţie, se scoate bolnavul din mediul toxic, se administrează oxigen şi se aplică terapia simptomatică şi de susţinere a sindroamelor respiratorii. În intoxicaţia prin ingestie, se aplică spălătura gastrică (p. 101), se tratează esofagogastrita acută corozivă (p. 190), insuficienţa cardiovasculară acută (p. 155), insuficienţa renală acută (p. 217). Spălătura gastrică este indicată numai în primele 15 min. de la ingestie, iar lichidul de spălătură cel mai indicat este soluţia de hidroxid de amoniu 0,1%, care transformă formaldehida în pentametilentetraamină, substanţă netoxică. Mai este recomandată soluţia conţinînd 1% carbonat de amoniu şi 2% bicarbonat de sodiu. În cursul evoluţiei intoxicaţiei se controlează echilibrul acidobazic şi se corectează o eventuală acidoză indusă de formaldehida absorbită. Pentru calmarea durerilor abdominale se administrează xilină pe cale orală. În cazul contaminării pielii şi conjunctivelor, se spală tegumentele cu apă şi săpun şi sacul conjunctival, cu apă simplă, timp de 15 min.

Scanned with OKEN Scanner

## Bibliografie


AHLBORD, G. — *Arch. industr. Hyg.*, 1951, 3, 247.

AUFDERMAUER, F., TÖNZ, O. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1970, 100, 894.

AYRES, S. M. și colab. — *Arch. environm. Hlth.*, 1973, 27, 169.

BAROIS, A. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 1 211.

BREYSSE, P.-A. — *Amer. industr. Hyg. Ass. J.*, 1961, 22, 220.

BRIGGS, J. D. și colab. — *Brit. med. J.*, 1967, 3, 513.

CALVET, J., COLL, J. — *Arch. Mal. prof.*, 1959, 20, 299.

COWITZ, T. A. și colab. — *Arch. environm. Hlth.*, 1967, 14, 545.

DePALMA, A. E. — *J. occup. Med.*, 1969, 11, 582.

DÉROBERT, L. și colab. — *Ann. méd. leg.*, 1964, **44, 362.**

DINMAN, B. D. — *J. occup. Med.*, 1974, 16, 662.

DIXON, W. M., DEREN, D. — *J. occup. Med.*, 1968, 10, 249.

DUPLAY, H. și colab. — *Presse méd.*, 1967, 65, 469.

EFTHYMIOU, T., EFTHYMIOU, M. L. — *Gaz. méd. Fr.*, 1969, 76, 3 851.

ERNST, R. W. și colab. — *New. Engl. J. med.*, 1963, 268, 815.

FAURE, J. și colab. — *Poumon*, 1970, 26, 913.

FIAGEL, M. C. — *New. Engl. J. med.*, 1964, 271, 618.

FLAKE, R. E. — *New. Engl. J. med.*, 1964, 271, 1 373.

FOUCHARD, J. și colab. — *Sem. Hôp. (Paris)*, 1974, 50, 2 821.

FRÉJAVILLE, J. P. și colab. — *Concours méd.*, 1967, 7 (suppl.).

GAULTIER, M. și colab. — *Ann. Méd. lég.*, 1964, 44, 357.

GINSBERG, M. D., MYERS, R. E. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1974, 30, 202.

GONZALES, L. L. și colab. — *Ann. Surg.*, 1962, 156, 84.

GOULON, M. și colab. — *Ann. Med. intern.*, 1969, 120, 335.

HOCKEN, A. G., BRADSHAW, G. — *Brit. J. industr. Med.*, 1970, 27, 56.

HOHN, CL. și colab. — *Méd. et Hyg.*, 1979, 37, 3 063.

HURWITZ, L. I., TAYLOR, G. L. — *Lancet*, 1954, 1, 1 110.

IONESCU, N. — *Viața med.*, 1970, 17, 695.

JENKINS, G. C. și colab. — *Brit. med. J.*, 1965, 2, 78.

JOSEPHSON, C. J. și colab. — *Arch. indust. Hyg. occup. Med.*, 1951, 4, 43.

KEMPER, F. D. — *Canad. med. Ass. J.*, 1966, 94, 1 130.

KITTREDGE, R. D. — *Amer. J. Roentgenol.*, 1971, 113, 680.

KLEINFELD, M. și colab. — *Industr. med. Surg.*, 1964, 33, 656.

LECIERCQ, A., PROTEAU, J. — *Concours méd.*, 1970, 92, 8 955.

LEVINSKY, W. J. și colab. — *Arch. environm. Hlth.*, 1970, 20, 436.

LEVY, D. M. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 190, 873.

LONGO, L. D. — *Amer. J. Obstet. gynec.*, 1977, 129, 69.

LOT, G. M. J. — *Lancet*, 1938, 2, 1 356.

LOWRY, T., SCHUMAN, I. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1956, 162, 153.

MACAULAY, D. B., STANLEY, D. A. — *Brit. J. industr. Med.*, 1956, 13, 217.

MANZ, A. — *Zbl. Arbeitsmed.*, 1968, 18, 167.

McKINSTRY, W. J., HICKES, J. M. — *Arch. intern. Med.*, 1957, 16, 32.

MILBY, T. H. — *J. occup. Med.*, 1962, 4, 431.

MOGOȘ și colab. — Intoxicația acută cu amoniac : aspecte clinice, morfopatologice și terapeutice, Comunicare U.S.S.M., Filiala București, 1981.

MOSCOWITZ, R. L. și colab. — *Amer. J. Med.*, 1964, 36, 457.

MOSINGER, M. și colab. — *Arch. Mal. prof.*, 1969, 30, 1.

MUEHRCKE, R. C., PIRANI, C. L. — *Ann. intern. Med.*, 1968, 68, 853.

MUSTAFA, M. G., TIERNEY, D. F. — *Ann. Rev. Resp. Dis.*, 1978, 118, 1 061.

NEUWIRTOVA, R. M. și colab. — *Acta med. scand.*, 1961, 170, 535.

NORTON, R. A. — *New. Engl. J. med.*, 1960, 262, 10.

PANTEA, R. și colab. — *Rev. med. (Tîrgu-Mureș)*, 1970, 16, 97.

PERNIS, B., MAGISTRETTI, B. — *Med. Lavoro*, 1960, 51, 37.

PERNOT, C. și colab. — *Arch. Mal. prof.*, 1972, 33, 5.

PINTO, S. S. și colab. — *Arch. industr. Hyg.*, 1950, 1, 437.

PINTO, S. S. — *J. occup. Med.*, 1976, 18, 633.

PODA, G. A. — *Arch. environm. Hlth.*, 1966, 12, 795.

SARIN, M. I. și colab. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1972, 50, *1*, 99.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ALCOOLI, GLICOLI, FENOLI ŞI COMPUŞI FENOLICI

## Alcoolul metilic

Alcoolul metilic sau metanolul ($CH_3OH$) este un lichid incolor, inflamabil, volatil, cu miros amintind de alcoolul etilic. Este complet miscibil cu apa, cu alcoolul etilic, eterul şi cei mai mulţi solvenţi organici. Fierbe la 65°, se solidifică la —94° şi are densitatea de 0,79. Alcoolul metilic are numeroase întrebuinţări : în industria de sinteză ; ca solvent organic pentru lacuri, celuloid, coloranţi ; în industria materialelor plastice, pielii artificiale, sticlei, încălţămintei ; la fabricarea filmelor fotografice ; în tipografie şi litografie ; în industria pielăriei şi mătăsii artificiale ; în soluţiile pentru lustruirea mobilei ; ca lichid antigel etc. CMA = 250 mg/mc, iar concentraţia medie este de 150 mg/mc. Doza letală variază foarte mult, de la 15 ml din soluţia 40% pînă la 500 ml din aceeaşi soluţie. Doza letală generală unanim acceptată este de 30 ml metanol.

**Metabolism, toxicitate.** Alcoolul metilic se absoarbe pe toate căile : pulmonară, digestivă şi transcutanată. Intoxicaţia prin inhalare este de regulă accidentală (în industrie), iar cea prin ingestie poate fi accidentală (confuzie cu alcoolul etilic) sau voluntară. După absorbţie, alcoolul metilic se repartizează în toate ţesuturile, datorită hidrosolubilităţii lui. Studii efectuate cu alcool metilic marcat cu $C^{14}$ au arătat că după absorbţie, cele mai mari cantităţi se acumulează în rinichi şi tractul gastrointestinal, iar cele mai mici, în creier, muşchi şi ţesutul adipos (Bartlett, 1950). În cursul intoxicaţiei la om, concentraţia alcoolului metilic în sînge este foarte variabilă (74—100 mg/dl). În cele mai multe cazuri care au evoluat fatal, concentraţia metanolului în sînge a fost mai mare de 100 mg/dl, dar s-au produs decese şi în cazuri în care concentraţia a fost de numai 27,5 mg/dl (Erlanson şi colab., 1965), fapt legat de timpul scurs de la ingestia toxicului. La om şi maimuţă, alcoolul metilic este metabolizat în aldehidă formică şi acid formic, prin intervenţia aceleiaşi enzime care metabolizează alcoolul etilic, şi anume alcooldehidrogenaza hepatică (Cooper şi Felig, 1961 ; Kini şi Cooper, 1961 ; Makar şi colab., 1968). La alte specii de animale, ca de exemplu la şobolan, biodegradarea alcoolului metilic este catalizată de catalaza hepatică, pentru care

Scanned with OKEN Scanner

competiţionează alcoolul etilic, ca şi pentru alcooldehidrogenază (Tephley şi colab., 1964 ; Van Harken şi colab., 1968). În procesul de metabolizare spontană, la cîine, perioada de înjumătăţire a alcoolului metilic este de 28—62 de zile (Marc Aurele şi Schreiner, 1960). Alcoolul metilic se metabolizează de aproximativ 5 ori mai lent decît alcoolul etilic, eliminarea maximă de acid formic pe cale urinară făcîndu-se după 2—3 zile de la ingestia de metanol. În cele mai multe cazuri fatale, concentraţia acidului formic din sînge a fost mai mare de 10 mg/dl, dar decesul se poate produce şi la concentraţii de 6 mg/dl. Acidul formic, care ia naştere din oxidarea alcoolului metilic, este răspunzător în cea mai mare parte de acidoza metabolică din cursul intoxicaţiei acute, dar această acidoză nu poate fi explicată numai prin acidul formic. Dozarea acidului lactic în ser, în cazurile cu evoluţie severă, a arătat concentraţii crescute pînă la 8,58 mEq/litru, într-un caz (Gonda şi colab., 1978). Eliminarea metanolului din organism se produce în principal pe cale respiratorie şi, în cantităţi nesemnificative, pe alte căi. Astfel, studii experimentale au arătat că din cantitatea totală de alcool metilic absorbită, 25—75% se elimină nemodificat prin plămîni, odată cu aerul expirat (Roe, 1955), iar o proporţie mai mică, de 3—10%, se elimină de asemenea nemodificat, dar pe cale urinară (Bartlett, 1950). Excreţia maximă de acid formic prin urină are loc a doua sau a treia zi de la ingestia alcoolului metilic. În ceea ce priveşte formaldehida, primul metabolit al alcoolului metilic, aceasta este greu de pus în evidenţă în ţesuturile şi umorile organismului, deşi unii autori pretind că au detectat-o în urină (Closs şi Solberg, 1970). Toxicitatea alcoolului metilic este atribuită acidozei severe, provocată de acidul formic, şi parţial, efectelor toxice ale formaldehidei, compuşi care provin din biotransformarea toxicului. Studiile efectuate pe animalele neprimate nu au lămurit mecanismul toxicităţii la om, deoarece intoxicaţia cu alcool metilic, administrat în doze letale acestor animale, are efect anestezic fără să producă acidoză severă şi orbire, tulburări de bază constatate la om (Roe, 1955). De aceea, cele mai multe date cu privire la toxicitatea metanolului au fost obţinute cu ocazia intoxicaţiilor umane, accidentale sau voluntare, cu evoluţie fatală. Leziunile anatomopatologice constau în edem cerebral şi leziuni cu caracter iniţial inflamator, apoi atrofic, la nivelul celulelor ganglionare din retină (Roe, 1955). Totodată, s-au constatat leziuni necrotice la nivelul putamenului (Guggenheim şi colab., 1971). Este de reţinut că modificările histopatologice ale ochiului, în cazurile fatale, sînt reprezentate de degenerarea celulelor ganglionare ale retinei, dar cu păstrarea nervilor şi tracturilor optice. În faza acută, retina este congestionată şi edematiată, iar marginile discului sînt estompate. Ulterior, apar leziunile atrofice, orbire bilaterală definitivă, dacă nu se aplică la timp tratamentul adecvat. Cu excepţia atrofiei optice, sechelele neurologice permanente sînt extrem de rare. Leziunile oculare sînt provocate de formaldehida care ia naştere din biotransformarea metanolului (Praglin şi colab., 1955). În unele cazuri, în afara leziunilor sistemului nervos, au mai fost semnalate leziuni degenerative şi la nivelul ficatului, rinichiului, plămînului şi miocardului. S-au mai

Scanned with OKEN Scanner

descris și leziuni de pancreatită acută necrotico-hemoragică.

**Simptome și semne.** În formele ușoare, simptomele și semnele se reduc la cîteva tulburări neurosenzoriale, ca cefalee și vertije, care sînt reversibile în 24 de ore (Favarel-Garrigues, 1977). Este de reținut că alcoolul metilic nu produce starea ebrioasă caracteristică intoxicației cu alcool etilic decît în măsură foarte mică și că de la absorbția toxicului și pînă la apariția primelor simptome și semne se scurge o perioadă de latență care durează de la 40 min. la 72 de ore (Bernett și colab., 1953). De asemenea, trebuie reținut că între doza absorbită, pe de-o parte, și durata perioadei de latență, ca și severitatea simptomelor și semnelor, pe de altă parte, nu există o strînsă corelație (Gonda și colab., 1978). Ingestia concomitentă de alcool etilic prelungește însă perioada de latență și atenuează severitatea simptomatologiei și evoluției. Această afirmație este ilustrată de următorul exemplu. Doi bărbați, trecuți de vîrsta de 30 de ani, au consumat împreună o cantitate apreciabilă de alcool metilic, luîndu-l drept alcool etilic. După ce s-au despărțit, unul din ei a continuat să ingereze cantități apreciabile de țuică veritabilă. Acesta din urmă n-a prezentat nici un simptom clinic, spre deosebire de partenerul lui, care a prezentat simptome și semne de intoxicație acută cu alcool metilic, pentru care a fost internat și tratat în Clinica medicală a Spitalului de urgență din București. Fenomenul se explică prin faptul că alcoolul etilic încetinește metabolizarea alcoolului metilic, prin acțiunea lui competitivă pentru alcooldehidrogenaza hepatică, enzimă comună pentru metabolismul ambilor alcooli. Intoxicația acută prin inhalarea masivă de vapori de alcool metilic (Țurcanu, 1978) produce iritația mucoaselor căilor respiratorii și a conjunctivelor, evoluînd cu simptome și semne de traheobronșită acută și conjunctivită acută, la care se adaugă fenomene nervoase : cefalee, amețeli, vîjîituri în urechi, grețuri și vărsături, tulburări de echilibru, mișcări involuntare, senzația de constricție toracică. După 2—3 zile apar tulburări vizuale : vedere încețoșată (neclară), fosfene, scotoame, îngustarea concentrică a cîmpului vizual, fotofobie, fenomene care pot evolua către orbire. În intoxicația acută accidentală prin ingestia unei cantități mai mari de 30—50 ml metanol, după o perioadă de latență care variază de la 40 min. la mai multe ore, bolnavul prezintă cefalee, vertij, dureri abdominale violente (predominant în epigastru), vărsături (uneori sanguinolente), agitație, delir, convulsii. În cele din urmă, se instalează coma profundă, întreruptă de crize de hipertonie musculară și convulsii tonico-clonice. Bolnavul este hipotermic și uneori cianozat, în cazul cînd se instalează insuficiența respiratorie de origine centrală și insuficiența cardiovasculară consecutivă. În acest stadiu, pupilele sînt midriatice, iar examenul fundului de ochi arată prezența unui edem retinian. Dacă bolnavul supraviețuiește, ca urmare a tratamentului adecvat și bine condus, pot apărea tulburările oculare caracteristice : diminuarea progresivă a acuității vizuale, ambliopie, midriază, abolirea reflexului pupilar fotomotor și dureri la nivelul globilor oculari. Orbirea se poate instala brusc sau progresiv, putînd fi tranzitorie sau definitivă. Examenul fundului de ochi pune în evidență semne de atrofie optică. In

Scanned with OKEN Scanner

intoxicaţiile prin ingestii masive de alcool metilic, tulburările clinice se desfăşoară mult mai rapid : bolnavul îşi pierde relativ rapid starea de conştienţă, intră în comă profundă şi sucombă prin paralizie respiratorie, insuficienţă cardiocirculatorie sau insuficienţă renală acută. Pe plan biologic, predomină acidoza metabolică, uneori deosebit de severă, care nu se corectează prin hiperventilaţie : pH-ul arterial scade la valori sub 7,10, iar $PaCO_2$, la valori sub 30 mmHg. Severitatea tuturor simptomelor esenţiale ale intoxicaţiei cu alcool metilic se corelează cu severitatea acidozei metabolice (Bernett şi colab., 1953). Astfel, tulburările vizuale, care reprezintă caracteristica principală a intoxicaţiei cu alcool metilic la om, se instalează de îndată ce acidoza metabolică se accentuează. Evoluţia depinde de doza absorbită, intoxicaţiile masive evoluînd cu sfîrşit letal, imediat sau după mai multe zile. Mortalitatea ajunge la 19%, la bolnavii la care bicarbonatul seric a scăzut sub 20 mEq/litru, şi la 50%, la cei cu bicarbonatul sub 10 mEq/litru. În unele cazuri, vindecarea se face cu sechele neurologice, exprimate prin disfuncţie motorie cu rigiditate, spasticitate şi hiperkinezie. Aceste sechele neurologice nu au căpătat încă o explicaţie satisfăcătoare.

**Tratamentul.** În intoxicaţiile prin ingestie, se practică imediat spălătura gastrică (p. 101) cu soluţie bicarbonatată 4%. Se instituie terapia antidotică cu alcool etilic (p. 94). Erlanson şi colab. (1965) atrag atenţia că pentru a avea efecte antidotice, alcoolul etilic trebuie administrat per os sau intravenos, în aşa fel încît să realizeze concentraţii serice de 100 mg/dl de plasmă. Pentru atingerea acestei concentraţii, la un bolnav care cîntăreşte 70 kg, se administrează o doză iniţială de 50 g, urmată de perfuzia sau ingestia de 10—12 g de alcool etilic pe oră, ceea ce corespunde la 12,6—15,2 ml de alcool pur (calcularea în grame rezultă din produsul volumului de alcool, exprimat în ml, şi cifra 0,79, care reprezintă densitatea alcoolului etilic). S-a preconizat şi tratamentul cu pyrazole, un alt inhibitor al alcooldehidrogenazei hepatice şi deci, antidotul fiziologic al alcoolului metilic (Lester şi Benson, 1970). Se tratează intens acidoza metabolică cu bicarbonat de sodiu, pe cale orală, în doză de 5—10 g la fiecare oră sau în perfuzie intravenoasă, în doze adecvate, calculate după datele echilibrului acidobazic, pînă la corectarea pH-ului sanguin şi alcalinizarea urinii. Se aplică terapia funcţională a insuficienţei respiratorii acute (p. 148), circulatorii acute (p. 155), stării comatoase (p. 175), edemului cerebral (p. 182), convulsiilor (p. 180) şi hipotermiei. În cazurile care evoluează cu leziuni retiniene se asigură asistenţa oftalmologică de specialitate. În formele uşoare şi medii, se aplică diureza forţată (p. 106), iar în cele severe, metodele de epurare extrarenală : dializa peritoneală (p. 114) sau hemodializa (p. 111). Epuraţia extrarenală, ca tratament de urgenţă în intoxicaţia cu alcool metilic, a fost propusă în 1960 de Marc Aurele şi Schreiner. Ulterior, metoda a fost folosită cu succes de foarte mulţi autori (Austin şi colab., 1961 ; Cowen şi Denuer, 1964 ; Pfister şi colab., 1966 ; Humphrey, 1974 ; Keyvan-Larijarni şi Tannenberg, 1974 ; Szepietowski şi colab., 1975 ; Gonda şi colab., 1978). În general, epuraţia extrarenală este indicată în

Scanned with OKEN Scanner

cazurile de intoxicație cu doze masive, în cele care evoluează cu comă profundă și complicații și în cele cu acidoză importantă, cînd pH-ul sanguin scade sub 7,25. Hemodializa este mai eficace decît dializa peritoneală, deși unii autori au obținut rezultate bune și prin această tehnică. Epurația extrarenală permite obținerea rapidă a scăderii concentrației alcoolului metilic din sînge și reducerea considerabilă și tot atît de rapidă a acidozei metabolice, dar nu împiedică decesul, în cazul cînd epurația se instituie tardiv. Cînd este necesară o eliminare rapidă a toxicului, unii autori folosesc dializa peritoneală combinată cu hemodializa (Humphrey, 1974). Epurația extrarenală nu exclude administrarea alcoolului etilic, ca antidot, și tratamentul intensiv al acidozei cu bicarbonat de sodiu sau THAM, care trebuie instituit cît mai repede posibil. La bolnavii supuși hemodializei, doza de încărcare cu alcool etilic, administrat ca antidot, trebuie să fie de aproximativ 1 g/kg, iar doza de întreținere în timpul dializei trebuie s-o depășească pe cea de 10—12 g/oră, din cauza dializării rapide a etanolului, ajungînd pînă la 25 g/oră (Erlanson și colab., 1965 ; Gonda și colab., 1978). Indicațiile hemodializei în intoxicația cu metanol nu sînt încă stabilite, numărul cazurilor tratate pînă în prezent și comunicate nedepășind 50. După Schreiner (1970), hemodializa este indicată : cînd cantitatea de alcool metilic ingerat este atît de mare, încît realizează concentrații de 100 mg/dl ; cînd există acidoză severă ; cînd bolnavul prezintă tulburări de vedere. După Gonda și colab. (1978), hemodializa este indicată cînd bolnavul prezintă : o concentrație a metanolului în sînge peste 50 mg/dl ; acidoză metabolică indiferent de gradul acesteia ; tulburări de vedere sau alterări ale fundului de ochi, atribuite intoxicației cu metanol. Autorii mai recomandă hemodializa la bolnavii care au ingerat o doză de peste 30 ml metanol pur. Epurarea extrarenală îmbunătățește prognosticul.

## Alcoolul etilic

Alcoolul etilic sau etanolul ($CH_5—CH_2—OH$) este un lichid incolor, volatil, inflamabil, miscibil în orice proporții cu apa. Alcoolul oficinal, de 95°, conține 92,5% alcool pur. Are multiple întrebuințări industriale și în medicină. Băuturile alcoolice naturale, care iau naștere prin fermentația glucidelor, ca și cele artificiale, care se prepară direct din alcool etilic cu adaosuri de diferite esențe, conțin proporții diferite de alcool pur, exprimate în volume la sută : berea, 2—6%, vinurile naturale curente 6—14%, vodca 40%, lichiorurile și romul 35—50%, whisky și ginul 40—55%. Cifra gradelor alcoolice ale unei băuturi, multiplicată cu 0,79 (densitatea alcoolului), dă concentrația de etanol în grame.

**Metabolism și toxicitate.** Organismul uman conține cantități mici de alcool etilic, provenit din metabolismul intermediar sau din fermentațiile din tubul digestiv. Concentrația acestui alcool din sînge, respectiv alcoolemia, nu depășește 2—3 mg‰. Alcoolul etilic este repede absorbit din tubul digestiv prin mucoasa bucală, gastrică și intestinală. El difuzează rapid în țesuturi, unde este supus metabolizării. O alcoolemie de 1 g/litru rezultă, în general, în urma ingestiei de 1 g de alcool pur/kg.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolemia este maximă după 20—30 min. de la ingestia alcoolului pe stomacul gol şi după 1—2 ore de la ingestie, cînd stomacul este plin cu alimente. Cea mai mare parte a cantităţii de alcool absorbit se concentrează în creier, iar restul, în ordinea cantităţilor descrescînde, în alte organe ca plămîni, splină, rinichi. Cantitatea de alcool care se acumulează în ficat este greu de apreciat, deoarece în acest organ se produce biotransformarea alcoolului. Alcoolul etilic nu se acumulează în organism, ci dispare într-un ritm rapid, aproape constant, din momentul apariţiei lui în ţesuturi. Cea mai mare parte din alcoolul absorbit (90—95%) este metabolizat şi numai cantităţi mici (5—10%) se elimină ca atare prin urină (2—4%) şi prin aerul expirat (3—7%). Eliminarea alcoolului nu poate fi accelerată semnificativ prin creşterea diurezei sau hiperventilaţie. Biotransformarea alcoolului se produce la nivelul microzomilor hepatici, prin influenţa alcooldehidrogenazei, enzimă care are drept cofactor nicotinamid-adenin-dinucleotidul (NAD). Etanolul este transformat în acetaldheidă concomitent cu transformarea NAD în NADH. Mai departe, acetaldehida este transformată în acetat, la nivelul mitocondriilor, prin intermediul enzimei acetaldehiddehidrogenaza, al cărei cofactor este tot NADH. Acetatul intră în ciclul Krebs, unde este degradat pînă la CO şi $H_2O$. Formarea de NADH în cursul biotransformării alcoolului etilic ar avea, după unii autori, rol important în determinismul efectelor toxice ale alcoolului (Isselbacher, 1977). În afara acestei căi metabolice principale, alcoolul etilic mai este degradat şi prin alte două căi secundare. Una mediată de oxidaza microzomală, împreună cu nicotinamidadenin-dinucleotidfosfatul redus (NADPH), iar alta mediată de catalază, împreună cu peroxidul de hidrogen ($H_2O_2$). Pe ambele căi secundare, alcoolul este transformat în acetaldehidă. Tratamentul alcoolismului cronic cu disulfiram (Antalcool, Antabuse) se bazează pe proprietatea medicamentului de a opri oxidarea acetaldehidei la acetat, avînd ca urmare o acumulare de acetaldehidă în organism şi apariţia de fenomene toxice, chiar după ingestia de cantităţi mici de alcool. Oxidarea alcoolului în acetaldehidă se face exclusiv în ficat, care conţine o cantitate limitată de alcooldehidrogenază, cantitate ce nu poate degrada, la adultul normal, mai mult de 8—10 g de alcool pe oră. Pentru o alcoolemie de 1 g‰, sînt necesare 6—7 ore pentru dispariţia completă a alcoolului din organism. Toxicitatea alcoolului este diferită, după cum este vorba de intoxicaţia acută sau intoxicaţia cronică. În intoxicaţia acută, alcoolul se comportă ca un deprimant al sistemului nervos central, putînd induce toate stadiile anesteziei. Cînd este ingerat în timp scurt, doza letală medie pentru un adult este în jur de 300—400 ml/kg (Nantel, 1974), ce corespunde unei cantităţi duble de whisky sau gin. În intoxicaţia cronică, efectele toxice ale alcoolului sînt multiple, acesta influenţînd defavorabil nu numai sistemul nervos central, ci şi ficatul (Rubin şi Lieber, 1974 ; Baraona şi colab., 1975), miocardul (Parker, 1974 ; Weishaar şi colab., 1977), sistemul hematopoietic (Eichner şi colab., 1972 ; Coste şi colab., 1972 ; Hourihane şi Weir, 1970) şi metabolismele (Isselbacher, 1977). Etanolul traversează bariera placentară şi se distribuie în toată faza



Scanned with OKEN Scanner

apoasă a fătului. Activitatea alcooldehidrogenazei în ficatul fătului este de numai 20% din cea a adultului (Pikkarainen şi Raiha, 1967). Alcoolul este mai toxic la făt decît la adult, pe de-o parte, datorită procentului crescut de apă constituţională care captează mai mult alcool, iar pe de altă parte, activităţii scăzute a alcooldehidrogenazei. Consumul de alcool de către mamă provoacă încetinirea creşterii intrauterine şi „sindromul de alcoolism fetal", cu multiplele lui anomalii congenitale, printre care microcefalia şi întîrzierea în creştere (Jones şi colab., 1973 ; Palmer şi colab., 1974). Toxicitatea alcoolului este potenţată de către barbiturice, hipnotice nebarbiturice, tranchilizante, medicamente deprimante ale sistemului nervos central, fenacetină, aminofenazonă. De asemenea, toxicitatea etanolului este mărită prin disulfiram, cianamidă de calciu, unii compuşi ai mercurului, plumbului şi arsenului, sulfură de carbon şi anilină. La rîndul lui, alcoolul etilic măreşte toxicitatea benzenului, solvenţilor organici şi nitroderivaţilor hidrocarburilor aromatice, ca şi a altor substanţe.

**Simptome şi semne.** Simptomatologia intoxicaţiei acute este strîns legată de alcoolemie şi evoluează în trei faze : faza de excitaţie, faza medico-legală şi faza comatoasă. În faza de excitaţie, în care alcoolemia este de 0,5—1,5 g‰, intoxicatul prezintă o stare de euforie, expansivitate, logoree, comportament nereţinut şi imposibilitatea de apreciere exactă a pericolului. Capacitatea de observaţie, acuitatea vizuală şi cea acustică, precum şi promptitudinea reflexelor sînt diminuate. În general, atît capacităţile psihice, cît şi cele fizice sînt diminuate. De aceea, această fază este impropriu denumită „de excitaţie", ea fiind rezultatul acţiunii depresive a alcoolului etilic asupra centrilor nervoşi superiori care au rol de control şi inhibiţie asupra centrilor inferiori. Apare astfel o activitate exagerată şi nereţinută a centrilor inferiori, prin eliberarea acestora de sub acţiunea centrilor superiori, cînd sînt deprimaţi ; se explică astfel de ce în acest stadiu intoxicatul dă curs liber instinctelor şi de ce comportarea lui devine mai puţin controlată, mai spontană şi mai puţin critică. Tot în această fază, se produce o vasodilataţie periferică, ce provoacă senzaţia de căldură. În faza următoare, numită faza medico-legală, care corespunde unei alcoolemii de 1,5—2,5 g‰, intoxicatul prezintă binecunoscutele manifestări ale beţiei alcoolice. Ideile sînt confuze, incoerente ; se constată trecerea treptată de la logoree la dizartrie. Sensibilitatea este diminuată şi se produce slăbirea vederii şi a auzului. Mersul este titubant, ataxic, cu incertitudine în mişcările membrelor inferioare. În această fază, intoxicatul trece brusc de la veselie excesivă la accese de furie şi poate prezenta dezorientare, confuzie, tulburări psihice, care duc la acte agresive (furturi, crime, accidente etc.). Adeseori, intoxicaţii prezintă vărsături, ca urmare a gastritei acute alcoolice. Ultima fază corespunde clinic comei alcoolice şi unei alcoolemii de peste 2,5 g‰. Coma alcoolică este de regulă o comă liniştită, însoţită de semne de anestezie, datorită acţiunii narcotice a alcoolului. Reflexele osteotendinoase sînt abolite, pupilele sînt normale sau midriatice. Rareori, apar accese convulsive determinate de hi-

Scanned with OKEN Scanner

poglicemia indusă de alcool, mai ales la copii.

**Evoluţie şi complicaţii.** Coma alcoolică, care se instalează în urma ingestiei de doze subletale de alcool etilic, durează 6—12 ore. Coma alcoolică profundă, care survine în urma ingestiei de doze letale de alcool etilic, se prelungeşte şi evoluează cu sfîrşit letal prin insuficienţă respiratorie sau circulatorie. Coma alcoolică se poate complica cu insuficienţă respiratorie acută de origine centrală şi insuficienţă cardiovasculară acută, chiar în cazurile în care doza ingerată nu este letală. Alte complicaţii ale comei etilice sînt : aspiraţia vărsăturilor şi asfixia, aspiraţia de suc gastric acid urmată de pneumonie chimică (sindromul Mendelson), pneumonii bacteriene şi bronhopneumonii, accidente vasculare cerebrale, traumatisme craniocerebrale şi pancreatite acute. Trezirea din comă este urmată de obicei de cefalee, fenomene de gastrită acută şi stare de rău general.

**Tratamentul** intoxicaţiei acute cu alcool etilic nu are nimic specific. În primele două ore de la ingestie, este indicată spălătura gastrică (p. 101) cu soluţie de bicarbonat de sodiu 3—5%. În practică, nu se foloseşte în mod curent spălătura gastrică, deoarece bolnavii sînt aduşi, în general, după un interval mai mare de două ore de la ingestia de alcool, cînd cea mai mare parte din acesta a fost absorbit în sînge. Bolnavii comatoşi trebuie internaţi şi supravegheaţi, iar cei în comă profundă, cu semne de insuficienţă respiratorie şi circulatorie, trebuie spitalizaţi în serviciile de reanimare pentru reechilibrare respiratorie (p. 142) şi circulatorie (p. 149). Bolnavii trebuie supravegheaţi şi rehidrataţi prin administrare de ser glucozat 5%, în doză de 2 000—3 000 ml/zi, la care se adaugă ser fiziologic şi clorură de potasiu, în funcţie de datele ionogramei. În trecut s-au folosit — şi se mai folosesc şi astăzi de către unii medici — vitamina C, vitaminele din grupul B şi în special vitamina $B_6$, în doze de minimum 500 mg intravenos, cu un beneficiu terapeutic care rămîne încă neprobat. Unii autori recomandă folosirea fructozei, care accelerează ritmul de metabolizare a alcoolului şi scade concentraţia acestuia din sînge cu aproximativ 25% (Thieden şi Lundquist, 1967 ; Brown şi colab., 1972). Studii efectuate pe voluntarii supuşi tratamentului cu fructoză au arătat că oxidarea alcoolului poate fi crescută cu 40—50% (Lowenstein şi colab., 1970). Metoda se bazează pe faptul că degradarea fructozei atrage după sine oxidarea NADH şi NAD. S-a arătat că în intoxicaţia alcoolică are loc formarea de NADH în exces, pe seama NAD din fondul metabolic comun celular al acestei coenzime. Tratamentul cu fructoză nu este lipsit de riscuri şi el trebuie să fie însoţit de o strictă supraveghere a echilibrului acidobazic. Este contraindicat la alcoolicii cronici, deoarece poate provoca stare de sevraj acută sau acidoză metabolică. Hipoglicemiile induse de alcool, care se manifestă în special la copii, deseori prin convulsii, necesită perfuzie de ser glucozat 10%, în doze adecvate. În formele grave, potenţial letale, unii autori au aplicat dializa peritoneală (Dickerman şi colab., 1968) şi hemodializa (Walder şi colab., 1969). Epurarea extrarenală prin metodele de dializă este indicată la intoxicaţii la care alcoolemia depăşeşte 5—6 g‰. Metodele de terapie intensivă

Scanned with OKEN Scanner

au îndepărtat din arsenalul terapeutic al comelor alcoolice administrarea de analeptice, folosite mult în trecut pentru trezirea bolnavilor din comă. Timpul a dovedit că aceste droguri nu numai că nu au valoare terapeutică, dar sînt chiar nocive (vezi coma barbiturică). În formele ușoare și cu gravitate medie, nu este nevoie de nici un fel de tratament. Bolnavul trebuie însă ținut la căldură și supravegheat, urmărindu-se îndeaproape superficializarea sau adîncirea comei. La bolnavii agitați, trebuie evitată medicația psihotropă intempestivă, care ar putea să accentueze deprimarea nervoasă centrală și îndeosebi a centrilor respirator și vasomotor. Alcoolicii cronici, care au prezentat episoade acute de intoxicație alcoolică, necesită asistență psihiatrică.

## Alcoolul n-propilic și alcoolul izopropilic

Alcoolul n-propilic (1-propanol) este un lichid volatil, fără culoare, solubil în apă, alcool etilic, eter și benzen. Este folosit ca solvent organic în cosmetică, farmacii etc. Alcoolul izopropilic sau alcoolul propilic secundar (2-propanol) este un lichid volatil, incolor, solubil în apă, alcool etilic și eter etilic. Se folosește ca solvent organic în cosmetică, coafură, farmacii, ca ingredient în lichidele antigel. CMA pentru alcoolul izopropilic este de 600 mg/mc, iar concentrația medie, de 400 mg/mc. Doza letală de alcool izopropilic este de circa 240 ml.

**Toxicitate.** Alcoolul n-propilic are toxicitate redusă, cînd este ingerat, iar în contact cu pielea, produce deshidratarea acesteia și un ușor eritem. Alcoolul izopropilic este mai toxic decît alcoolul etilic și n-propilic, dar mai puțin toxic decît cel metilic. Alcoolul izopropilic se absoarbe pe cale digestivă, în cantități mici, pe cale respiratorie și în cantități neglijabile, pe cale transcutanată. În concentrații mari, alcoolul izopropilic este cardiotoxic : el provoacă tulburări de ritm, oprire atrială și hipotensiune arterială severă, cu prognostic deseori grav. Provoacă mai frecvent gastrită acută decît alcoolul etilic, simptomele și semnele fiind mai severe, și anume durerea epigastrică, greața, vărsătura și hematemeza. Intoxicația cu alcool izopropilic este mai prelungită decît cea provocată de alcoolul etilic, datorită, cel puțin în parte, faptului că metabolizarea lui este mai lentă decît biotransformarea alcoolului etilic.

**Simptome și semne.** Ingestia de doze toxice de alcool izopropilic provoacă simptome și semne de gastroenterită acută, care evoluează cu dureri abdominale, vărsături, hematemeză și diaree. La acestea se mai adaugă simptome și semne din partea sistemului nervos ca : amețeli, incoordonare, cefalee, confuzie, stupor și comă. Formele severe evoluează cu hipotensiune arterială, cu sau fără bradicardie și uneori cu șoc sever. Cînd coma se prelungește, bolnavii devin hipotermici și pot sucomba prin oprire respiratorie. De regulă, tulburările hepato-renale sînt moderate, dar în cazurile severe, acestea pot fi exprimate prin oligurie, azotemie și alterarea probelor funcționale hepatice. În cazurile fatale de intoxicație cu alcool izopropilic, cînd moartea a survenit rapid după absorbția toxicului, prin deprimare nervoasă de origine centrală și paralizie respiratorie, nu se găsesc

Scanned with OKEN Scanner

leziuni organice specifice. Leziunile de necroză tubulară acută, găsite în unele cazuri fatale, s-ar explica prin mecanisme circulatorii, respectiv prin starea de şoc prezentă la unii intoxicaţi. În cazurile fatale cu evoluţie prelungită, examenul anatomopatologic a pus în evidenţă leziuni de traheobronşită hemoragică, bronhopneumonie şi edem pulmonar hemoragic. Leziunile pulmonare sînt produse în mare parte de către alcoolul izopropilic, care se excretă prin plămîni. Aproximativ 15% din alcoolul izopropilic absorbit este metabolizat la acetonă, ceea ce pretează la confuzie cu coma diabetică (în intoxicaţia cu alcool izopropilic lipseşte însă glicozuria).

**Tratamentul.** În intoxicaţiile prin ingestie, spălătura gastrică (p. 101) este utilă cînd este aplicată în primele 2 ore, dar au fost comunicate cazuri în care spălătura s-a efectuat la mai multe ore de la ingestie şi cu beneficiu terapeutic (Light şi Marx, 1969). În cazurile care evoluează cu depresiune respiratorie, se administrează oxigen pur, prin intermediul ventilaţiei mecanice. Se tratează intensiv hipotensiunea arterială şi şocul (p. 155), acidoza şi insuficienţa renală acută (p. 217) şi se corectează dezechilibrul hidroelectrolitic. În cazurile grave şi îndeosebi în cele care evoluează cu insuficienţă renală, este necesară hemodializa, care poate fi salvatoare (Freireich şi colab., 1967).

## Alcoolii superiori

Alcoolii alifatici superiori care prezintă importanţă toxicologică sînt cuprinşi în tabelul 19—1. Concentraţia medie şi CMA ale acestor alcooli variază de la un alcool la altul.

**Toxicitate.** Experimental, s-a arătat că toxicitatea creşte odată cu numărul de atomi de carbon, dar această observaţie nu este valabilă pentru toţi alcoolii superiori. Fenomenele toxice provocate de alcoolul butilic şi alcoolul amilic sînt mult mai severe şi mai prelungite decît

*Tabelul 19—1*

**Principalii alcooli superiori : CMA şi concentraţia medie**

| Nr. crt. | Alcoolul | CMA | Concentraţia medie |
|---|---|---|---|
| 1 | Alcoolul amilic (izoamilic) | 250 mg/mc | 100 mg/mc |
| 2 | Alcoolul butilic (n-butanol) şi izobutilic | 300 mg/mc | 250 mg/mc |
| 3 | Alcoolul decilic | 250 mg/mc | 150 mg/mc |
| 4 | Alcoolul heptilic | 250 mg/mc | 150 mg/mc |
| 5 | Alcoolul hexilic | 250 mg/mc | 150 mg/mc |
| 6 | Alcoolul metilamilic (metil-izobutil-carbinol) | 100 mg/mc | 60 mg/mc |
| 7 | Alcoolul nonilic | 250 mg/mc | 150 mg/mc |
| 8 | Alcoolul octilic | 250 mg/mc | 150 mg/mc |

Scanned with OKEN Scanner

cele provocate de alcoolul etilic. Alcoolii superiori provoacă, în plus, iritaţia conjunctivei oculare, mucoasei nazale şi faringiene. Expunerea la vapori de alcool n-butilic determină leziuni ale corneei. Cei mai mulţi alcooli superiori lichizi se comportă ca iritanţi ai tegumentelor. Alcooli alifatici, începînd de la alcoolul etilic şi pînă la alcoolul decilic, se absorb rapid prin plămîni, putînd realiza în sînge concentraţii toxice letale. În doze mici, alcoolul n-butilic nu este toxic. El a fost folosit pentru controlul durerilor postoperatorii, în chirurgia otorinolaringologică. Doze intravenoase de 500 ml din soluţia 7% de alcool n-butilic în ser fiziologic şi doze orale de 1 500 ml din soluţia 7% în apă au fost bine tolerate de către pacienţi. Alcoolii amilici (pentilici) sînt mai toxici. Astfel, ingestia de 30 ml de alcool amilic terţiar poate fi fatală pentru un adult. În general, toxicitatea alcoolilor secundari este mai mică decît cea a izomerilor lor corespondenţi primari. Alcoolii terţiari sînt mai toxici decît corespondenţii lor „normali". Alcoolii superiori şi numeroşii lor izomeri urmează căi metabolice diferite şi manifestă acţiuni toxice prin mecanisme diferite. Alcoolii primari sînt repede oxidaţi şi transformaţi în aldehidele şi acizii corespunzători, provocînd acidoză metabolică semnificativă. Alcoolii secundari sînt transformaţi în cetonele corespunzătoare, substanţe cu acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central şi care persistă în sînge şi ţesuturi timp de mai multe ore. Alcoolii terţiari sînt incomplet metabolizaţi, ceea ce explică de ce acţiunea lor toxică este mai persistentă. Căile metabolice relativ diferite ale alcoolilor superiori fac dificilă compararea toxicităţii lor.

**Simptome şi semne.** Ingestia de alcooli superiori în doze toxice provoacă greaţă, vărsături şi diaree, precum şi fenomene nervoase centrale, ca cefalee, slăbiciune musculară, ameţeli, ataxie, confuzie şi chiar delir. În cazurile severe se instalează starea comatoasă, apar tulburări de ritm şi bolnavul poate deceda prin insuficienţă respiratorie acută de origine centrală. Au fost semnalate unele complicaţii, printre care hemoragia gastrointestinală, leziunile hepato-renale, insuficienţa cardiacă şi edemul pulmonar.

**Tratamentul.** Intoxicaţia cu alcooli superiori nu are tratament specific. În intoxicaţia prin ingestie, este indicată spălătura gastrică (p. 101), după care se administrează 60—100 ml ulei de parafină. Se tratează acidoza şi tulburările de ritm prin administrarea de soluţie M/6 lactat de sodiu, în doză de 500 ml, în perfuzie venoasă. Se corectează tulburările electrolitice şi se protejează celula hepatică prin perfuzii venoase cu soluţie glucozată 5%. În formele severe, se administrează oxigen pur, se instituie ventilaţia mecanică (p. 142) şi se combate şocul (p. 155).

## Etilenglicolul

Etilenglicolul ($CH_2OH—CH_2OH$) este un lichid incolor, inodor, cu gust dulceag, solubil în apă, care se întrebuinţează în mod obişnuit ca lichid antigel. Doza letală medie este de cca 100 ml, pentru adulţi sau 1,4 mg/kg, pentru copii.

**Toxicitate.** Etilenglicolul se absoarbe repede pe cale digestivă, după care difuzează în toate ţesuturile, realizînd concentraţii maxime în creier. Aproximativ 30—40% din

Scanned with OKEN Scanner

cantitatea totală de etilenglicol absorbită se elimină prin rinichi în următoarele 24 de ore după ingestie. Restul de 60—70% se metabolizează în special la nivelul ficatului. Etilenglicolul este transformat întîi în glicolaldehidă, sub acţiunea biocatalitică a alcooldehidrogenazei, enzimă care se găseşte în hepatocite. Glicolaldehida este transformată în acid glioxilic, care, la rîndul lui, este transformat în acid oxalic. Mai există şi o altă cale metabolică, şi anume transformarea etilenglicolului în glioxal şi mai departe, în acid oxalic. Metabolismul etilenglicolului este însă, în cea mai mare parte, dependent de alcooldehidrogenază, calea metabolică principală fiind reprezentată de transformarea etilenglicolului în acid oxalic, prin intermediul aldehidei glicolice şi a acidului glicolic. Acidul oxalic format se leagă rapid de ionii de calciu, dînd oxalatul de calciu, care cristalizează şi se depune în diferite organe, dar mai ales în rinichi. Toxicitatea etilenglicolului este dată în special de metaboliţii săi, şi anume de acidul glioxilic şi acidul oxalic. Experimental, s-a demonstrat că acidul glioxilic este cel mai toxic. Se pare că necroza tubulară acută, leziune principală în intoxicaţia cu etilenglicol, este legată mai mult de toxicitatea acidului oxalic decît de obstrucţia mecanică provocată de depunerea cristalelor de oxalat de calciu în lumenul tubilor renali. Principalul efect toxic al etilenglicolului se observă la nivelul parenchimului renal, unde se constată : necroza epiteliului tubular, edem interstiţial, focare de necroză hemoragică în corticală, degenerare hidropică extensivă a celulelor tubulare şi numeroşi cilindri şi cristale birefringente de oxalaţi în lumenul tubilor contorţi (Smith, 1951 ; Giromini şi colab., 1964 ; Flanagan şi Libcke, 1964 ; Zech şi colab., 1974). Leziunile nu se limitează numai la cele renale. În creier se constată un edem, care apare ca urmare a leziunilor capilare provocate de acţiunea etilenglicolului însuşi. Edemul cerebral explică crizele convulsive pe care le prezintă unii bolnavi. La nivelul leptomeningelui se produce hiperemie, datorită oxalozei vasculare. Leziuni congestive, exsudative şi hemoragice se găsesc şi în pericard, iar în miocard, se constată leziuni de miocardită şi degenerescenţa fibrelor miocardice. Uneori, se produc şi leziuni hepatice centrolobulare de tipul degenerescenţei hidropice. În rare cazuri, se produce atrofia optică bilaterală, mai ales la bolnavii vîrstnici (Ahmed, 1971). Doza letală de etilenglicol corespunde la 2—3 g de acid oxalic, care ia naştere din biotransformarea etilenglicolului (Joly şi colab., 1968).

**Simptome şi semne.** Simptomatologia intoxicaţiei acute constă într-o asociere de tulburări digestive, nervoase, renale şi cardiovasculare (Friedmann şi colab., 1962 ; Conso şi Bismuth, 1979). După ingestia unei doze toxice, primele manifestări constau în dureri abdominale şi vărsături, provocate de acţiunea iritantă a toxicului asupra mucoasei digestive. Se instalează apoi tulburările neuropsihice, care sînt variabile ca intensitate în raport cu doza de toxic ingerată : de la o simplă torpoare ebrioasă şi euforică, urmată de somnolenţă, pînă la coma convulsivă, hipertonică. În formele severe, bolnavul poate prezenta convulsii subintrante, timp de mai multe zile. Examenul fundului de ochi pune în evidenţă edem papilar. Convulsiile pro-

Scanned with OKEN Scanner

vocate de edemul cerebral, asociate cu edem papilar, creează dificultăți de diagnostic, cînd anamneza nu clarifică etiologia stării morbide. Tulburările cardiovasculare se instalează după 12—24 de ore de la ingestia toxicului și constau în tulburări de ritm (bradicardie sinusală etc.) și insuficiență cardiovasculară acută. După cîteva zile, uneori mai devreme, apar semnele insuficienței renale acute, determinată de necroza tubulară acută. Insuficiența renală acută din intoxicația cu etilenglicol este de regulă severă și ireversibilă, deși au fost comunicate cazuri de supraviețuire după perioade lungi de oligurie, de mai multe săptămîni (Collins și colab., 1970). Ea se însoțește uneori de edeme, ascită, edem pulmonar, somnolență, cianoză și comă. În formele fulminante de intoxicație cu etilenglicol, victima intră repede în comă profundă cu mal convulsiv, care evoluează către insuficiență respiratorie acută, oprirea respirației, colaps și edem pulmonar. În general, fără tratament, asemenea cazuri sînt letale. Cei care trec de faza de deprimare nervoasă centrală, evoluează ulterior cu insuficiență renală acută, prin necroză tubulară acută toxică.

**Semne de laborator.** Principala tulburare biologică constă în acidoza metabolică foarte marcată (pH-ul arterial uneori sub 7), condiționată în mare parte de prezența acidului oxalic în umori. Legat de aceasta, se constată prezența de oxalat de calciu în urină. În formele severe, se produce hiperglicemie și hiperleucocitoză inițială (Moriarty și McDonald, 1974). Calcemia este scăzută. Lichidul cefalorahidian conține mai multă albumină (hiperalbuminorafie) și o celularitate crescută (pleiocitoză).

**Tratamentul.** Cu cît îndepărtarea toxicului din tubul digestiv și din țesuturi este mai precoce, cu atît evoluția este mai favorabilă. La domiciliul bolnavului, unde nu dispunem de posibilități pentru efectuarea spălăturii gastrice, administrăm intoxicatului apă potabilă și-i provocăm vărsături (p. 99). La camera de gardă a spitalului se efectuează spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat (p. 76). După spălătură, se administrează imediat intravenos antidotul etilenglicolului, și anume alcool etilic, în doză inițială de 0,75 ml alcool pur/kg, urmată de doze fracționate de 0,5 ml/kg, la fiecare 4 ore, pînă la dispariția oxaluriei. Pentru perfuzia intravenoasă, se folosește soluția de alcool 5%. Pentru a fi eficace, alcoolemia trebuie menținută în jur de 1 g/litru. Reamintim că alcoolul etilic blochează metabolizarea etilenglicolului, deoarece intră în competiție cu acesta pentru alcooldehidrogenază. Dacă bolnavul este conștient, alcoolul poate fi administrat pe cale orală, după spălătura gastrică, în doză inițială de 50 ml din soluția 40%, pentru un adult care cîntărește 60 kg, doză care se repetă la intervale de trei ore. În timpul tratamentului cu alcool, se controlează și se corectează glicemia și echilibrul acidobazic, deoarece alcoolul poate produce hipoglicemie și intensifică acidoza metabolică. Acesta este unul din dezavantajele alcoolului, care face ca el să fie administrat cu prudență, în special la copii. În formele severe, cînd bolnavii au ingerat doze letale, epurația extrarenală precoce și prelungită, combinată cu administrarea de alcool etilic, este metoda cea mai

Scanned with OKEN Scanner

eficace pentru îndepărtarea etilenglicolului absorbit, deoarece acesta dializează forte uşor. Hemodializa se aplică atît în scopul eliminării toxicului, cît şi pentru tratamentul insuficienţei renale constituite (Underwood şi Bennet, 1973). În cazurile în care predomină deprimarea nervoasă centrală şi îndeosebi deprimarea respiraţiei, se instituie ventilaţia mecanică şi se administrează oxigen pur. Convulsiile pot fi combătute uşor prin administrarea intravenoasă de diazepam (p. 180), iar spasmele musculare provocate de hipocalcemie, prin administrarea intravenoasă de calciu gluconic, în doză de 20—30 ml din soluţia 10%, doză care se repetă la nevoie. Acidoza se tratează prin administrarea de bicarbonat de sodiu, pe cale orală sau parenterală, dar cînd este gravă, corectarea ei se face mai bine prin hemodializă. Cînd leziunile renale nu s-au constituit încă, se administrează furosemid în doze mari, pînă la 1 g/24 de ore. În caz de anurie confirmată, tratamentul de elecţie este hemodializa (Schreiner, 1972 ; Hagstam şi colab., 1965 ; Castaing şi colab., 1970 ; Auzepy şi colab., 1973 ; Zech şi colab., 1974). În cazurile care evoluează cu edem cerebral toxic, se administrează corticoizi în dozele obişnuite. Hipotensiunea arterială şi insuficienţa cardiovasculară acută se tratează cu lichide volumice şi vasopresoare (p. 155). Prognosticul este în general bun, dacă se aplică la timp mijloacele terapeutice adecvate.

## Fenolul

Fenolul, numit şi acid carbolic sau acid fenic, este din punct de vedere chimic hidroxibenzen (fig. 19—1). Se prezintă ca o masă cristalină, albă sau cristale aciculare higroscopice şi translucide, cu miros caracteristic aromatic. Fenolul are numeroase întrebuinţări în industrie, agricultură şi medicină. CMA = 15 mg/mc, iar concentraţia medie este de 10 mg/mc. Se consideră că doza letală de fenol la om este de aproximativ 1 g.

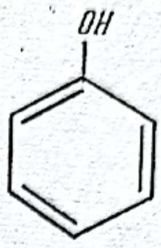


*Fig. 19—1 — Fenolul.*

**Toxicitate.** Fenolul se absoarbe cu uşurinţă pe toate căile : gastrointestinală, transcutanată şi pulmonară. Absorbţia de doze subletale de fenol este urmată de metabolizarea toxicului, care este în mare parte oxidat sau conjugat şi eliminat prin urină. O mică parte, responsabilă de acţiunea toxică, rămîne netransformată şi se elimină ca atare prin urină. La om, fenolul este mai puţin toxic cînd este ingerat decît cînd este absorbit prin piele, la nivelul plăgilor sau din cavităţile naturale. Ingestia de fenol este urmată de coloraţia albă-brună şi de necroza tegumentelor, buzelor, mucoasei bucale, esofagiene şi gastrice. Soluţiile de fenol 10% provoacă constant leziuni corozive, iar soluţia de 1% poate provoca necroza pielii. Leziunile corozive produse de fenol sînt mai uşoare decît cele provocate de acizii minerali tari. Aspirarea de fenol provoacă edem laringian şi edem pulmonar. Dar efectele toxice prin-

cipale ale fenolului sînt de ordin sistemic. Fenolul, atît în soluție, cît și sub formă de vapori, trece repede prin pielea intactă. Vaporii de fenol sînt rapid absorbiți prin plămîni (Piotrowski, 1971). În faza inițială a intoxicației, fenolul stimulează sistemul nervos central, după care produce deprimarea acestuia cu comă, hipotermie, prăbușirea tensiunii arteriale, deprimare cardiacă și oprirea respirației. Fenolul produce leziuni renale care pot determina sindromul de insuficiență renală acută, prin necroză tubulară acută.

**Simptome și semne.** Ingestia de doze masive de fenol este urmată de moarte, uneori în 30—60 min., prin insuficiență cardiorespiratorie acută. Ingestia de doze letale de fenol provoacă un tablou clinic caracteristic. Imediat după ingestia toxicului, bolnavul acuză senzația de arsură intensă la nivelul gurii și faringelui, ca și dureri abdominale severe. Apoi devine palid, transpiră sudoare rece, prezintă slăbiciune musculară și acuză dureri de cap, amețeli și zgomote în urechi. Pulsul devine filiform, tensiunea arterială se prăbușește, respirațiile devin superficiale și se instalează cianoza cu hipotermie. În unele cazuri, apar contracturi musculare izolate, dar discrete, la nivelul feței și membrelor inferioare sau tremurături și convulsii tonico-clonice. Mai rar apar semne de edem pulmonar acut toxic. Urina este închisă la culoare și dacă bolnavul nu decedează, se instalează oliguria și celelalte semne ale insuficienței renale acute toxice. Moartea survine în general prin sincopă respiratorie. Ingestia de doze mici, subletale, de fenol provoacă amețeli, zvîcnituri și vîjîituri în urechi, diminuarea auzului, sialoree și obnubilare. Leziunile renale sînt minime și se manifestă clinic prin albuminurie, hematurie și oligurie. O simptomatologie asemănătoare provoacă și intoxicația prin inhalare. Fenolul produce, și în intoxicația prin ingestie, leziuni corozive ale mucoasei bucale, esofagiene și gastrice, iar în intoxicația prin inhalare, edem pulmonar urmat de pneumonie. Au fost semnalate cazuri de icter provocat de leziuni degenerative hepatice. Fenolul, eliminat prin urină, produce iritația și uneori chiar necroza mucoasei vezicii urinare, exprimată clinic prin fenomene de cistită acută, ca tenesme vezicale, disurie, polakiurie și altele. Contactul cu pielea produce eritem, veziculație, ulcerație, în raport cu concentrația și timpul de contact.

**Tratamentul.** În intoxicația prin ingestie, spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat (p. 76) trebuie efectuată cît mai repede posibil, după care se administrează 20—50 ml ulei de ricin sau alt ulei vegetal, niciodată ulei de parafină, care dizolvă fenolul. Introducerea de uleiuri vegetale întîrzie absorbția fenolului și reduce leziunile locale. În formele severe, se aplică, de la caz la caz, tratamentul insuficienței respiratorii acute (p. 142), șocului (p. 155), insuficienței renale acute (p. 217), edemului pulmonar acut toxic (p. 127), esofagogastritei acute corozive (p. 190) și hepatitei acute toxice (p. 198). S-a constatat că administrarea de bicarbonat de sodiu, pe cale orală sau parenterală, are un efect favorabil, chiar dacă bolnavul nu este în acidoză. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut. Fenolul care a contaminat pielea trebuie rapid îndepărtat prin spălare cu apă din abundență a suprafețelor atinse,

Scanned with OKEN Scanner

eventual prin duş, cînd acestea sînt întinse. Leziunile cutanate grave se tratează prin excizia ţesuturilor necrozate, antibioterapie cu spectru larg, de regulă în asociaţie, şi administrarea de vitamine. Folosirea de creme grase, de pudre sau unguente este contraindicată ca măsură de prim ajutor. În cazurile în care fenolul a contaminat corneea şi conjunctivele oculare, se spală sacul conjunctival cu apă potabilă, timp de 15 min., după care se asigură bolnavului asistenţă oftalmologică. Începînd cu a opta zi de evoluţie, bolnavii care au ingerat fenol trebuie examinaţi radiologic, pentru punerea în evidenţă a unor eventuale structuri esofagiene.

## Pirocatechina, rezorcina şi hidroxichinona

Aceste substanţe sînt fenoli dihidroxilici, respectiv trei izomeri de poziţie ai difenolului : ortodifenolul sau pirocatechina, metadifenolul sau rezorcina şi paradifenolul sau hidrochinona (fig. 19—2). Fenolii dihidroxilici sînt substanţe solide, mai solubile în apă decît fenolul monohidroxilic şi cu un caracter acid mai puternic, care creşte de la izomerul orto- la izomerul para- şi la izomerul meta-. Ei au proprietăţi reducătoare care variază de asemenea cu poziţia relativă a grupelor funcţionale. Dintre cei trei izomeri, rezorcina este cea mai reducătoare. Fiind oxidabili, fenolii dihidroxilici se alterează uşor la aer şi lumină, transformîndu-se în chinone, substanţe mai sărace în hidrogen. Dar chinonele, spre deosebire de difenolii din care provin, avînd caracter nesaturat, sînt foarte reactive. Ele se pot reduce cu uşurinţă din nou la fenoli.

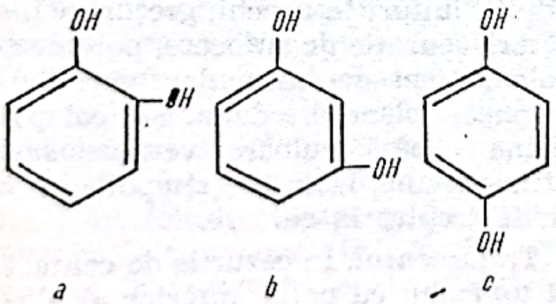


*Fig. 19—2* — Fenolii dihidroxilici ; *a* — pirocatechina ; *b* — rezorcina ; *c* — hidrochinona.

**Pirocatechina.** Pirocatechina sau pirocatecolul este o substanţă cristalină, uşor solubilă în apă, cu gust dulceag, care sublimează rapid. Se foloseşte ca antioxidant în industria chimică, ca revelator în tehnica fotografică, în industria culorilor, în cosmetică şi farmacie. Nu se cunoaşte exact doza letală la om.

*Toxicitate.* Pirocatechina este mult mai toxică decît fenolul. Ea este rapid absorbită din tractul intestinal şi prin pielea intactă. După absorbţie, o parte din pirocatechină este oxidată la ortobenzochinonă, de către oxidaza polifenolică, o altă parte este conjugată cu acidul hexuronic şi acidul sulfuric şi mici cantităţi sînt excretate prin urină, ca pirocatecoli „liberi". Fracţiunea conjugată hidrolizează în urină şi în continuare, se oxidează formînd compuşi de culoare închisă, care modifică culoarea normală a urinii. Pirocatechina este un toxic celular, care acţionează prin aceleaşi mecanisme ca şi fenolul.

*Simptome şi semne.* Experimental, pirocatechina produce simptome şi semne asemănătoare cu cele provocate de fenol. Dar spre deosebire de fenol, dozele mari de pirocatechină provoacă deprimarea sistemului ner-

Scanned with OKEN Scanner

vos central și creșterea prelungită a tensiunii arteriale. Hipertensiunea s-ar explica prin vasocontricția periferică. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie.

*Tratamentul.* În intoxicațiile prin ingestie, primul ajutor constă în administrarea de lapte, apă sau soluție de clorură de sodiu și provocarea de vărsături (p. 99). Spălătura gastrică (p. 101) se efectuează cu apă simplă și trebuie să fie urmată de administrarea unui purgativ salin. Pielea contaminată trebuie spălată cu apă și săpun, iar sacul conjunctival, cu apă simplă. În rest, tratamentul este simptomatic și de susținere.

**Rezorcina.** Rezorcina sau rezorcinolul este o substanță care cristalizează în tablete incolore, solubilă în apă, alcool etilic și eter etilic. Expusă la lumină și aer, se închide la culoare. Rezorcina este un produs important pentru prepararea multor coloranți de sinteză, mai ales din categoria coloranților azoici și a ftaleinelor. Pentru proprietățile ei antiseptice și decapante, rezorcina se întrebuințează în dermatologie.

*Toxicitate.* Rezorcina este mai puțin toxică decît pirocatechina. La om, dozele toxice de rezorcină produc siderază marcată în splină și leziuni tubulare în rinichi, leziuni degenerative în ficat și miocard, edem pulmonar și emfizem pulmonar, cînd expunerea la toxic este prelungită.

*Simptome și semne.* Aplicarea unei soluții de rezorcină 3—5% pe piele, provoacă hiperemie, edem și descuamarea stratului superficial al pielii. Ingestia de rezorcină provoacă fenomene de iritație a mucoasei digestive, la care se adaugă methemoglobinemie, cianoză, convulsii, tahicardie, hipotermie, hipotensiune arterială, tremor, icter și hemoglobinurie. Evoluția poate fi letală.

*Tratamentul.* Primul ajutor constă în administrarea de apă și provocarea de vărsături (p. 99). În camera de gardă, se aplică spălătura gastrică (p. 101) și administrarea de purgativ salin (p. 105). Toxicul care a contaminat pielea se îndepărtează prin spălare cu apă și săpun. În rest, se aplică terapia de susținere.

**Hidrochinona.** Hidrochinona sau parahidroxifenolul este o substanță cristalină, fără culoare, solubilă în apă și alcool etilic. Principala ei întrebuințare este ca revelator fotografic. CMA = 2 mg/mc, iar concentrația medie este de 1 mg/mc.

*Toxicitate.* Hidrochinona este mai toxică decît fenolul. Dozele de 5—12 g de hidrochinonă determină intoxicații fatale, moartea producîndu-se prin insuficiență respiratorie acută. Capacitatea de transport a sîngelui pentru oxigen este mult redusă, datorită methemoglobinemiei. Expunerea la concentrații de 10—30 mg/mc provoacă cheratită și modificări ale culorii conjunctivelor.

*Simptome și semne.* Ingestia de 1 g de hidrochinonă provoacă, la adult, țiuituri în urechi, grețuri, vărsături, senzație de sufocare, polipnee, paloare, spasme musculare, cefalee, dispnee, cianoză, delir și colaps. Urina capătă culoare verzuie sau brun-verzuie, la emisie și apoi se închide treptat la culoare.

*Tratamentul.* În cazurile de contact al toxicului cu polul anterior al globilor oculari, se spală sacul conjunctival cu apă simplă, timp de 15 min., după care se asigură bolnavului asistență oftalmologică. În intoxicațiile prin ingestie, primul ajutor constă în administrarea de lapte sau apă potabilă și provocarea de vărsături,

Scanned with OKEN Scanner

după care, în condiţii de spitalizare, se aplică spălătura gastrică (p. 101), urmată de administrarea de purgativ salin (p. 105), după care, de la caz la caz, se aplică măsurile de terapie simptomatică şi de susţinere.

## Crezolul şi creozotul

**Crezolul** este, din punct de vedere chimic, un metilfenol care se obţine din uleiurile medii şi grele ale gudroanelor de cărbune. Crezolul pur este un amestec de trei izomeri: orto-, meta- şi paracrezolul (fig. 19—3). Crezolii sînt substanţe lichide, incolore sau uşor gălbui, care devine brune la expunerea la aer. Ortocrezolul este solubil în apă, metacrezolul este uşor solubil, iar paracrezolul, insolubil. Toţi cei trei izomeri sînt foarte solubili în alcool etilic. Sînt folosiţi ca agenţi de dezinfectare, singuri sau în amestec cu var, şi în industrie, pentru fabricarea unor materiale plastice de tipul bachelitei. Creolina este un amestec de crezoli cu hidroxid de sodiu. Capacitatea antiseptică a crezolilor este de aproximativ trei ori mai mare decît cea a fenolului. CMA = 20 mg/mc pentru toţi izomerii, iar concentraţia medie este de 15 mg/mc. Doza letală este de circa 10 g.

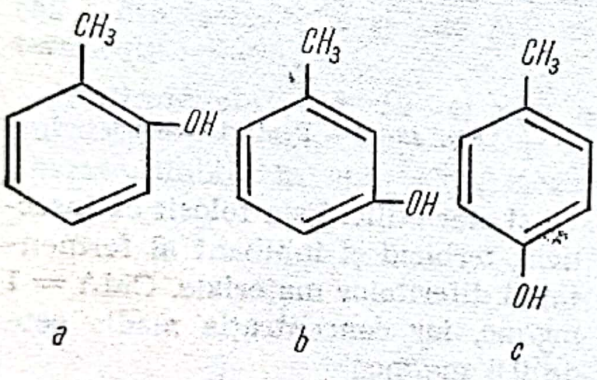


*Fig. 19—3* — Crezolul: *a* — o-crezolul; *b* — m-crezolul; *c* — p-crezolul.

*Toxicitate.* Crezolul se absoarbe prin piele, plămîni şi tubul digestiv. În organism, o parte din crezolul absorbit se oxidează la hidroxichinonă şi pirocatechină, iar cea mai mare parte se elimină prin urină, ca atare sau conjugat cu acizii glucuronic şi sulfuric. Toxicitatea crezolului este aproape identică cu a fenolului. Ca şi fenolul, crezolul este un toxic protoplasmatic pentru toate celulele organismului. Soluţiile concentrate au acţiune corozivă locală asupra pielii şi mucoaselor, iar soluţiile diluate provoacă hiperemia, veziculaţia şi ulceraţia pielii. Efectele toxice sistemice se manifestă prin deprimarea severă a funcţiei cardiovasculare şi a sistemului nervos central (îndeosebi asupra măduvei şi bulbului).

*Simptome şi semne.* Ingestia de crezoli provoacă senzaţia de arsură la nivelul mucoasei bucale, esofagului şi epigastrului, însoţită de greţuri şi vărsături. Absorbţia de crezoli în doze mari provoacă hipotensiune arterială, şoc, hipotermie, comă, insuficienţă respiratorie de origine centrală şi, în cazuri severe, evoluţie fatală.

*Tratamentul.* Îndepărtarea crezolului ingerat se face prin spălătură gastrică, de preferinţă cu ulei comestibil. La sfîrşitul spălăturii, se lasă în stomac 100 ml ulei, care împiedică absorbţia crezolilor. În rest, tratamentul este simptomatic şi de susţinere.

**Creozotul** este un lichid uleios, care se obţine prin distilarea uscată a lemnului şi a gudronului de huilă. Creozotul pur este un lichid incolor, alcătuit în principal din guajacol şi creozol, eteri ai fenolilor (fig. 19—4). Creozotul industrial este un lichid

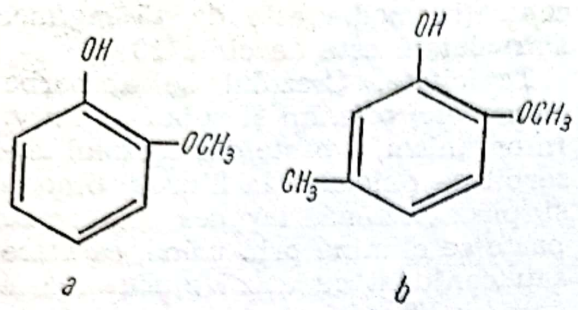


*Fig. 19—4* — Eterii fenolului : *a* — guajacolul ; *b* — creozolul.

de culoare maronie, alcătuit dintr-un amestec de cel puţin 160 de compuşi, mulţi dintre ei din seria aromatică.

*Toxicitate.* Contactul creozotului cu pielea şi mucoasele provoacă iritaţia acestora. La concentraţii mari, creozotul produce eritem, veziculaţie şi ulceraţie ale tegumentelor, în funcţie de timpul de contact. Ingestia de creozot provoacă iritaţia mucoasei gastrointestinale şi fenomene toxice sistemice asemănătoare cu cele provocate de fenol, datorită probabil conţinutului mare de compuşi fenolici. O parte din compuşii care alcătuiesc creozotul se elimină ca atare sau conjugaţi prin urină, iar o altă parte sînt detoxicaţi prin oxidare şi apoi eliminaţi.

*Simptome şi semne.* În intoxicaţia prin ingestie, bolnavii prezintă greaţă şi vărsături, salivaţie, discrete dureri abdominale, dispnee, cianoză, hipotensiune arterială severă şi, în cazurile grave, convulsii şi comă. În cazurile severe, evoluţia este fatală.

*Tratamentul.* După evacuarea toxicului din stomac, prin provocarea de vărsături (p. 99) şi spălătura gastrică (p. 101), se aplică, de la caz la caz, terapia simptomatică şi de susţinere.

## Pentaclorfenolul, dinitrofenolul şi dinitroortocrezolul

Aceşti compuşi sînt principalii derivaţi ai fenolilor, care prezintă importanţă în toxicologia clinică.

**Pentaclorfenolul** (fig. 19—5) este o substanţă albă, cristalină, uşor solubilă în apă, solubilă în alcool etilic şi eter etilic. Este folosit ca insecticid, ierbicid şi inhibant al fermentaţiei diferitelor materiale. CMA = 1 mg/mc, iar concentraţia medie este de 0,5 mg/mc.

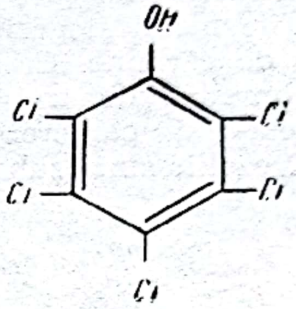


*Fig. 19—5* — Pentaclorfenolul.

*Toxicitate.* Pentaclorfenolul se absoarbe prin piele şi tractul gastrointestinal. Contaminarea pielii cu o soluţie de 10% pentaclorfenol produce fenomene de iritaţie. Inhalarea de praf fin sau de spray de pentaclorfenol produce iritaţia căilor respiratorii superioare. Expunerea la concentraţii de 1 mg/mc produce iritaţia dureroasă a ochilor şi mucoasei nazale.

*Simptome şi semne.* Simptomele şi semnele intoxicaţiei severe constau din dispnee, anestezie, hiperpirexie şi în final, comă.

*Tratamentul.* În cazurile de contaminare a conjunctivelor, se spală

Scanned with OKEN Scanner

polii anteriori ai globilor oculari şi sacii conjunctivali cu apă simplă, timp de 15—30 min. Dacă s-au constituit leziuni oculare vizibile, se asigură bolnavului asistenţă oftalmologică. Leziunile tegumentare se tratează ca şi cele produse de fenol. În intoxicaţia prin ingestie, se administrează imediat lapte sau apă potabilă, urmată de provocarea de vărsături (p. 99). Se efectuează spălătura gastrică (p. 101) cu lapte sau apă simplă, după care se administrează un purgativ salin. În formele severe, se aplică terapia simptomatică şi de susţinere : oxigenoterapia (p. 145), combaterea hiperpirexiei prin împachetări umede, reechilibrarea hidroelectrolitică şi alte măsuri terapeutice după caz.

**Dinitrofenolul** (fig. 19—6) este o substanţă uşor solubilă în apă rece, foarte solubilă în apă caldă, alcool

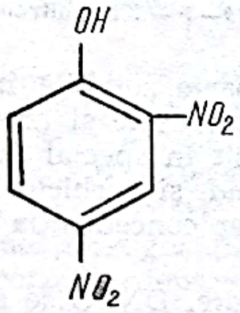


*Fig. 19—6* — Dinitrofenolul.

etilic, eter şi benzen. Din cei şase izomeri ai toxicului, 2,4-dinitrofenolul este cel mai important din punct de vedere toxicologic. CMA = 1 mg/mc, iar concentraţia medie este de 0,7 mg/mc.

*Toxicitate.* Dinitrofenolul se absoarbe pe toate căile : digestivă, respiratorie şi cutanată. Doza letală orală, la adult, este de 1—3 g. Acţiunea principală a toxicului constă în inhibarea formării legăturilor macroergice fosfatice, în cursul reacţiilor de fosforilare oxidativă, în toate ţesuturile. Efectul acesta este reversibil la doze subletale. Ca urmare a blocării fosforilării oxidative, formarea de energie pe calea glicolizei cu participarea unei mari cantităţi de oxigen creşte, iar aceasta, neputînd fi stocată în compuşi macroergici fosfatici, se risipeşte sub formă de căldură, ceea ce explică hipertermia din cursul intoxicaţiei cu dinitrofenol. Temperatura corpului, frecvenţa respiraţiei şi frecvenţa cardiacă cresc. Deoarece respiraţia şi circulaţia nu pot face faţă cerinţelor metabolice ale ţesuturilor, se instalează anoxia şi acidoza metabolică. S-a constatat că în intoxicaţia cu dinitrofenol, sursa principală de energie este reprezentată de lipide. În afară de efectul metabolic sistemic, dinitrofenolul în soluţie concentrată are şi o acţiune corozivă moderată asupra tegumentelor şi mucoaselor orofaringiană, esofagiană şi gastrică. El exercită o acţiune directă asupra creierului şi trunchiului cerebral, pe care întîi îi stimulează şi apoi îi deprimă. Este, de asemenea, un toxic renal şi medular (provoacă necroză tubulară acută, neutropenie şi agranulocitoză), ca şi un toxic ocular (provoacă cataractă).

*Simptome şi semne.* În formele supraacute, intoxicaţia se caracterizează prin debut brusc, simptome severe şi deces în 24 de ore, prin insuficienţă respiratorie sau circulatorie acută. Bolnavii prezintă stare de oboseală marcată, sete, transpiraţii profuze şi hiperemie a feţei. Tulburările digestive sînt aproape întotdeauna prezente, constînd din greţuri, vărsături, dureri abdominale

Scanned with OKEN Scanner

şi mai rar, diaree. Bolnavii sînt agitaţi, anxioşi, prezintă tahicardie, hiperpnee, dispnee, cianoză şi uneori, crampe musculare şi convulsii. Temperatura corpului urcă rapid, determinînd hiperpirexie pînă la 42° şi chiar mai mult. Urmează apoi pierderea stării de conştienţă, oprirea respiraţiei şi moarte. În formele subacute, determinate de expuneri zilnice, dar repetate, bolnavii se plîng de oboseală, cefalee, stare de rău, simptome şi semne care dispar după încetarea expunerii la toxic. Simptomatologia este accentuată de creşterea temperaturii mediului înconjurător. Leziunile renale se exprimă prin oligurie, albuminurie, cilindrurie, pigmenturie şi uneori, hematurie. Uneori, bolnavii prezintă semne de hepatită acută toxică, manifestată prin icter, creşterea sensibilităţii ficatului şi, în cazurile severe, prin alterarea probelor funcţionale hepatice.

*Tratamentul.* În intoxicaţia prin ingestie, prima măsură terapeutică constă în spălătura gastrică (p. 101), efectuată cu soluţie bicarbonatată 2—5%, după care se administrează un purgativ salin. Hiperpirexia se combate prin împachetări umede şi clisme cu apă rece, drogurile antipiretice fiind cu totul ineficace. Se recomandă chiar inducerea unei hipotermii, care, la rîndul ei, scade activitatea metabolică a toxicului şi ameliorează starea bolnavului. Se rehidratează bolnavul pe cale orală sau prin perfuzie intravenoasă de soluţie glucozată 5%, în ser fiziologic, şi se corectează acidoza. În cazurile severe, se administrează oxigen, se tratează intensiv insuficienţa respiratorie acută (p. 142), cardiovasculară acută (p. 149) şi insuficienţa renală acută (p. 217). În intoxicaţiile transcutanate, se îndepărtează veşmintele şi se spală tegumentele cu apă şi săpun. Evoluţia este favorabilă, dacă temperatura corpului poate fi menţinută sub 40°, cu ajutorul tuturor procedurilor terapeutice de hipotermizare.

**Dinitroortocrezolul** (DNOC) are nouă izomeri, dar cel care prezintă importanţă toxicologică deosebită este 3,5-dinitroortocrezolul (fig. 19—7). Este o substanţă solidă, cristalină, foarte solubilă în soluţii alcaline, eter etilic şi acetonă. DNOC este folosit în special în agricultură ca pesticid şi ierbicid. CMA = 0,3 mg/mc, iar concentraţia medie = 0,1 mg/mc.

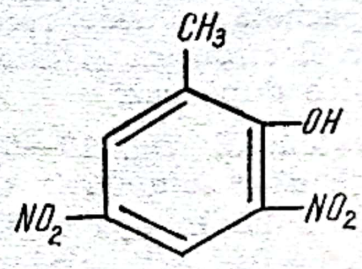


*Fig. 19—7 — 3,5-dinitroortocrezolul.*

*Toxicitate.* DNOC se absoarbe repede prin piele, pe cale digestivă şi de cale respiratorie. El este un toxic celular, care, ca şi dinitrofenolul, perturbează procesele de fosforilare oxidativă, procese cu importanţă vitală pentru toate celulele. Efectul global al intoxicaţiei este creşterea masivă a consumului de oxigen şi pierderea energiei provenite din procesele de oxidare sub formă de energie calorică, în mediul înconjurător. DNOC este redus în organismul animal în aminoortocrezol, care nu este toxic. Un alt efect toxic al DNOC

este opacifierea cristalinului (cataracta). Au fost comunicate cazuri de intoxicaţie acută fatală accidentală, la cei care mînuiesc substanţa toxică.

*Simptome şi semne.* Primele semne ale intoxicaţiei acute cu DNOC constau din oboseală, sudoraţie excesivă, sete imperioasă şi pierdere în greutate. Aceste simptome pot fi atribuite greşit, de către intoxicat, efortului fizic excesiv. Continuarea expunerii la DNOC agravează simptomatologia : bolnavul se simte epuizat, prezintă greţuri, vărsături, respiraţii ample, tahicardie şi hipertermie. Ulterior, apar semnele anoxiei, cu cianoză, lividitate, tremor muscular şi comă. Leziunile hepatocelulare se exprimă prin oligurie, hematurie şi icter. Moartea poate surveni în cîteva ore. În formele mai puţin severe, intoxicaţia evoluează către vindecare, de obicei, fără sechele, în numai 48 de ore.

*Tratamentul.* În intoxicaţiile prin ingestie, se efectuează spălătura gastrică (p. 101) cu soluţie bicarbonatată 2—5%. Hipertermia se combate prin împachetări umede reci (apă cu bucăţi de gheaţă, cînd temperatura corpului depăşeşte 40°) sau prin imersie în apă rece. Se administrează oxigen pe sondă nazofaringiană, cu un debit de 6—8 litri/min. sau, în cazurile severe, prin intermediul ventilaţiei mecanice. Pierderile de apă şi electroliţi se înlocuiesc prin perfuzia de ser glucozat 5% şi ser fiziologic, în cantităţi adecvate, de minimum 1 000 ml la fiecare două ore, din care jumătate ser glucozat şi jumătate ser fiziologic. Se asigură bolnavului o raţie calorică mare, pentru a face faţă consumului energetic mult crescut. În caz de contaminare a pielii, se înlătură îmbrăcămintea şi se spală tegumentele cu apă şi săpun. În rest, terapia este simptomatică şi de susţinere.

## Bibliografie


AHMED, M. M. — *Brit. J. Ophtal.*, 1971, 55, 854.
AUSTIN, W. H. şi colab. — *New. Engl. J. med.*, 1961, 265, 334.
AUZEPY, P. şi colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1973, 49, 1 371.
BARAONA, E. şi colab. — *Science*, 1975, 190, 794.
BARTELETT, G. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, 163, 614.
BERNETT, I. L. şi colab. — *Medicine (Baltimore)*, 1953, 32, 431.
BROWN, S. S. şi colab. — *Lancet*, 1972, 2, 898.
CASTAING, R. şi colab. — *Bordeaux méd.*, 1970, 3, 691.
CLOSS, K., SOLBERG, C. O. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 211, 497.
COLLINS, J. M. şi colab. — *Arch. intern. Med.*, 1970, 125, 1 059.
CONSO, F., BISMUTH, C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 1 279.
COOPER, J. R., FELIG, P. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1961, 3, 202.
COSTE, T. H. şi colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1972, 48, 2 427.
COWEN, D. L., DENUER, R. — *Ann. intern. Med.*, 1964, 61, 134.
DICKERMAN, J. D. şi colab. — *Pediatrics*, 1968, 42, 837.
EICHNER, E. R. şi colab. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1972, 263, 35.
ERLANSON, P. şi colab. — *Acta med. scand.*, 1965, 177, 393.
FAVAREL-GARIGGUES, J.-CL. — *Concours méd.*, 1977, 99, 3 439.
FLANAGAN, P., LIBKE, J. — *Amer. J. clin. Path.*, 1964, 41, 171.
FREIREICH, A. W. şi colab. — *New. Engl. J. med.*, 1967, 277, 699.
FRIEDMANN, E. A. şi colab. — *Amer. J. Med.*, 1962, 32, 891.
GERVAIS, P. — *Presse méd.*, 1966, 74, 1 253.
GIROMINI, M. şi colab. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1964, 94, 1 687.
GONDA, A. şi colab. — *Amer. J. Med.*, 1978, 64, 749.




Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU DERIVAŢI DE PETROL ŞI GAZE NATURALE

Petrolul este un lichid alcătuit din numeroase hidrocarburi la care se adaugă, în cantităţi mici, compuşi cu oxigen, compuşi cu sulf, compuşi cu azot şi diferite substanţe minerale. Hidrocarburile existente în petrol fac parte din următoarele clase : alcani, cicloalcani şi hidrocarburi aromatice. Petrolul nu conţine carburi aciclice nesaturate, dar acestea apar în unele produse de cracare. Alcanii sau parafinele sînt hidrocarburi saturate aciclice (metan, etan, propan, butan, pentan, hexan etc.), care se găsesc în petrol în proporţia cea mai mare şi mai ales în fracţiunile uşoare. Astfel, gazele de sondă sînt alcătuite aproape numai din alcani inferiori, care se găsesc amestecaţi în zăcăminte. Cînd aceştia erup din pămînt, formează gazele naturale. Amestecul de alcani superiori formează parafina. La temperatura obişnuită, alcanii sînt substanţe gazoase, lichide sau solide, după numărul de atomi conţinuţi în moleculă. Astfel, primii patru termeni ai seriei sînt gaze (metan, etan, propan, butan), hidrocarburile cu un număr de 5—15 atomi de carbon sînt lichide (pentan, hexan, heptan, octan, nonan, decan, dodecan, tetradecan), iar cele care conţin un număr mai mare de atomi de carbon sînt solide. Cicloalcanii sau cicloparafinele, numite şi naftene, sînt hidrocarburi saturate ciclice, ale căror catene sînt închise în ciclu. Cicloalcanii sînt substanţe incolore. La temperatura obişnuită, ciclopropanul şi ciclobutanul sînt gaze, ciclopentanul şi ciclohexanul sînt lichide, iar cei superiori sînt solizi. În petrol, aceste hidrocarburi se găsesc în proporţie mare (numai cicloalcanii cu 5—6 atomi de carbon, respectiv ciclopentanul şi ciclohexanul). În fracţiunile inferioare, se găsesc derivaţi ai ciclopentanului şi ciclohexanului, cu una sau mai multe catene alchilice, de lungimi diferite. În fracţiunile superioare, sînt prezenţi cicloalcanii policiclici, cu 2—6 cicluri, în ale căror molecule se găsesc şi catene alchilice. Hidrocarburile aromatice, cunoscute şi sub numele generic de arene, conţin în molecula lor unul sau mai multe cicluri alcătuite din 6 atomi de carbon. Cînd molecula este formată dintr-un singur ciclu, hidrocarburile sînt mononucleare sau monociclice (benzenul, toluenul, xilenul, cumenul) şi polinucleare sau policiclice (naftalina, antracenul). În petrol, hidrocarburile aromatice se găsesc în

Scanned with OKEN Scanner

proporții mai mici decît celelalte hidrocarburi. În fracțiunile ușoare se găsesc 4—20% hidrocarburi aromatice monociclice, iar în fracțiunile superioare, care fierb la peste 200°, conținutul în compuși cu mai multe nuclee aromatice este mai mare. Principalii compuși cu oxigen care se găsesc în petrol sînt acizi grași, acizi naftenici și fenoli, care imprimă fenolului un caracter acid, iar compușii cu sulf sînt hidrogenul sulfurat, mercaptanii și alți compuși, care imprimă petrolului mirosul neplăcut și proprietăți corozive.

## Gazele de petrol și gazele naturale

Petrolul brut, extras prin sondă, este însoțit de hidrocarburi gazoase, care formează așa-numitele gaze de sondă ; odată cu gazele propriu-zise, sînt însă antrenate, din petrolul brut, și o parte din hidrocarburile condensabile la presiunea atmosferică : izopentanul, n-pentanul și omologii lui superiori pînă la octan și nonan. Aceste hidrocarburi, împreună cu o parte din butan și proporții reduse de propan, sînt preparate prin diferite metode din gazele de sondă, formînd gazolina. Din gazolină se obține un amestec de propan și butan, care, comprimat în butelii, este distribuit pentru consum sub numele de „aragaz". Amestecul de hidrocarburi gazoase, rămas din gazele de sondă, este transportat prin conducte pentru alte întrebuințări (gaze utilitare). Gazele naturale sînt alcătuite în special din metan, care reprezintă 82—98% din compoziția lor, la care se adaugă mici cantități de hidrocarburi alifatice superioare (etan, propan, butan), azot, anhidridă carbonică și, uneori, heliu (Lamy și Noirfalise, 1971). Pentru gazele lichefiate (conținutul principal este de $C_3$—$C_5$), CMA are valoarea de 1 500 mg/mc iar concentrația medie, de 1 200 mg/mc.

**Toxicitate.** Gazele de petrol și gazele naturale sînt gaze asfixiante simple. Acțiunea lor asfixiantă se datorește reducerii concentrației oxigenului din aer, prin diluția acestuia, la valori situate sub limita vitală. Limita critică a concentrației oxigenului din atmosfera diluată cu aceste gaze, la care apare simptomatologia clinică asfixiantă, este de 16%. Alcanii manifestă acțiune toxică relativ slabă și, în măsura în care aceste hidrocarburi nu conțin un procent mare de hidrocarburi aromatice, nu sînt periculoase. Ele produc o discretă iritație a mucoaselor căilor respiratorii și conjunctivelor. Metanul exercită o ușoară acțiune depresivă asupra sistemului nervos central, numai cînd concentrația lui în aerul inspirat depășește 40%. Inhalarea de gaze naturale nu comportă riscul intoxicației cu oxid de carbon decît în cazurile de ardere incompletă a acestora (gazele naturale nu conțin CO).

**Simptome și semne.** Cînd concentrația oxigenului din aerul inspirat scade sub 16%, apar primele simptome și semne ale hipoxiei : creșterea amplitudinii respirațiilor, tahicardie, ușoară diminuare a coordonării mișcărilor. Cînd concentrația oxigenului scade sub 12%, apare cianoza, ametelile se accentuează, apar tulburări ale ritmului respirațiilor și tulburări în procesul de gîndire. Cînd concentrația oxigenului în aer scade la valori sub 10%, se instalează coma cu evoluție fatală (Țurcanu, 1978 ; Lamy și Noirfalise, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

**Tratamentul.** În formele ușoare, este suficientă scoaterea bolnavului din mediul toxic și respirația în aer liber, nepoluat. În cazurile severe, se aplică respirația gură la gură, după care se administrează $O_2$ pe sondă nazofaringiană, cu un debit mare (8—12 litri/min.) sau pe mască. Bolnavii care și-au pierdut starea de conștiență trebuie internați în spital, pentru repaus la pat, supraveghere medicală, oxigenoterapie și terapie simptomatică și eventual de susținere, în cazul unor ischemii cerebrale severe.

## Benzina, petrolul lampant și motorina

Acești derivați de petrol sînt fracțiuni cu puncte de fierbere de la 30°—350°, care se obțin prin distilarea petrolului. Benzinele care formează prima fracțiune obținută la distilarea petrolului sînt lichide incolore, cu miros eterat, alcătuite din hidrocarburi cu 5—10 atomi de carbon, care distilează între 30—200°. Se deosebesc : benzina ușoară, care distilează între 30—100°, benzina medie, între 100—150° și benzina grea, între 150—200°. La benzinele obținute prin distilarea petrolului, se adaugă benzinele obținute prin cracare. Benzinele sînt alcătuite din hidrocarburi saturate aciclice sau alcani (40—75%) și din hidrocarburi saturate ciclice sau cicloalcani cu 5—10 atomi de carbon (20—60%). Benzinele conțin hidrocarburi aromatice într-o proporție medie de 10—12%. Sînt însă unele petroluri din care se obțin benzine cu un conținut mai mare de hidrocarburi aromatice (pînă la 40%). Benzinele de cracare conțin benzen în concentrații mai mari de 20%, ca și parafine cu catene laterale. Benzina folosită în calitate de carburant pentru motoare conține, în plus, unele substanțe aditive ca hidrocarburi ușoare, pentru sporirea volatilității (izobutan, izopentan) și tetraetil de plumb, pentru creșterea cifrei octanice. La temperatura și presiunea obișnuită, benzina emite vapori de trei ori mai grei decît aerul și are miros specific. Petrolul lampant este un lichid incolor, cu ușoară fluorescență, alcătuit din componente care distilează între 200—250°. Componentele lui sînt în mare parte hidrocarburi saturate aciclice, cu 10—15 atomi de carbon, alături de care se mai găsesc compuși cu oxigen (acizi, fenoli) și compuși cu sulf. Petrolul mai conține hidrocarburi aromatice în proporție de 20—50%, precum și hidrocarburi ciclice nesaturate, într-un procent destul de ridicat. Motorina este un lichid galben-brun, alcătuit din componente care distilează între 250—350°. Este alcătuită din hidrocarburi aciclice și ciclice, cu 12—20 atomi de carbon și hidrocarburi aromatice a căror proporție variază foarte mult. Motorina mai conține acizi naftenici și acizi grași. Păcura este reziduul rezultat din distilarea petrolului brut ; este un lichid vîscos de culoare neagră, alcătuit din hidrocarburi cu puncte de fierbere mai mari de 350°. Cantitativ, păcura reprezintă aproximativ jumătate din petrolul supus distilării primare. Prin prelucrarea mai departe a păcurei se obțin uleiurile minerale, parafina și asfaltul. CMA pentru benzine (carburanți) este de 700 mg/mc, iar concentrația medie este de 500 mg/mc.

**Toxicitate.** Sub formă de vapori, benzina se absoarbe cu ușurință pe

cale pulmonară. Absorbţia acesteia prin piele se face într-o proporţie mult mai rară, numai în caz de ingestie accidentală sau în scop de suicid. Petrolul lampant şi motorina, fiind mai puţin volatile, se absorb în cantităţi mici pe cale pulmonară şi mai mult pe cale transcutanată. Ingestia de petrol lampant şi de motorină, accidentală sau voluntară, este relativ rar întîlnită. Biotransformarea hidrocarburilor care intră în constituţia benzinelor, petrolului lampant şi motorinei, nu este pe deplin lămurită. După absorbţie, hidrocarburile pătrund în ţesuturi, iar eliminarea lor se face predominant prin plămîni. Acţiunea toxică a benzinei, petrolului lampant şi motorinei rezultă din sumarea efectelor nocive manifestate de alcanii şi cicloalcanii care intră în constituţia lor. Efectul toxic cel mai important constă în narcoză şi anestezie generală, la care se adaugă, pe plan secundar, iritaţia căilor aeriene, conjunctivelor şi a pielii. S-a constatat că hidrocarburile lichide alcătuite din 5—16 atomi de carbon sînt cele responsabile de acţiunea anestezică generală şi iritantă a mucoaselor şi tegumentelor. Expunerea prelungită la benzină şi în special la benzina de cracare, care conţine cantităţi însemnate de benzen (peste 6%), poate fi urmată de alterări ale măduvei osoase hematogene, datorită toxicităţii benzenului. Leziunea caracteristică care rezultă din aspiraţia hidrocarburilor lichide în tractul respirator constă în bronhopneumonia chimico-hemoragică, uneori cu o evoluţie rapid fatală, în numai cîteva ore. Dacă bolnavul nu sucombă imediat, examenul radiologic pune în evidenţă opacităţi în cîmpurile pulmonare. În cazurile de ingestie masivă, fără inhalaţie, se instalează tabloul unei pneumopatii de eliminare. Anatomic, leziunile interesează esenţialmente parenchimul pulmonar, care este sediul unei congestii pulmonare active masive foarte polimorfe, cu evoluţie către abcedare. Aceste leziuni se complică deseori cu tromboze arteriolare. Cît despre aparatul traheobronşic, acesta nu este decît sediul unor alterări secundare. În unele cazuri, inhalarea accidentală de benzine sau petrol lampant, ca şi în cazurile de ingestie urmată de vomismente, se produce un edem pulmonar de tip lezional, care interesează preferenţial lobul inferior, lobul mijlociu sau ambii lobi ai plămînilor. Uneori, modificările pulmonare pot fi puse în evidenţă în absenţa semnelor clinice (Brünner şi colab., 1964). Moartea poate surveni prin asfixie secundară edemului pulmonar toxic sau prin pneumonie chimică. Uneori, în cîmpurile pulmonare apar pseudochisturi sau pneumatocele, care se resorb spontan după mai multe săptămîni sau luni (Campbel, 1970). Acţiunea narcotică a componentelor alifatice creşte paralel cu numărul atomilor de carbon, cel puţin pînă la octan. Moleculele mai mari decît cele ale hexadecanului şi ale omologilor superiori nu sînt toxice, datorită probabil faptului că nu se absorb din tubul digestiv. Experimental, s-a demonstrat că cicloalcanii (naftenele) au o acţiune narcotică şi un potenţial letal mai mare decît hidrocarburile alifatice cu acelaşi punct de fierbere. Tot experimental, s-a arătat că în afară de acţiunea deprimantă nervoasă centrală şi de iritaţie locală a tegumentelor şi mucoaselor, hidrocarburile lichide din petrol ar mai produce leziuni degenerative, uneori hemoragice, la nivelul unor viscere ca ficatul, rini-

Scanned with OKEN Scanner

chiul, splina, ca și la nivelul măduvei osoase (Ashkenazi și Berman, 1961 ; Narasimhan și Ganla, 1967). Expunerea la vapori de gazolină provoacă, după unii autori, leziuni hepatice și miocardice (Tonge și colab., 1969). Uneori, miocardul devine mult mai sensibil decît la individul normal la epinefrina endogenă, ceea ce ar explica fibrilația ventriculară și moartea subită în expunerile masive la derivații de petrol (Țurcanu, 1978 ; Beaufils și colab., 1979).

**Simptome și semne.** Intoxicația cu benzină este mai frecventă decît cea cu petrol lampant și motorină. Simptomatologia intoxicației acute cu benzină este oarecum diferită, în raport cu calea de pătrundere și cu cantitatea de toxic absorbit în sînge. Inhalarea masivă de vapori de benzină determină pierderea bruscă a stării de conștiență, comă profundă, convulsii și moarte rapidă. Este forma supraacută sau fulgerătoare a intoxicației cu benzină, întîlnită îndeosebi în unele accidente de muncă și mai rar ca accident casnic. În formele cu gravitate medie de intoxicație acută prin inhalare, primele semne constau în lăcrimare, prin iritația conjunctivelor, după care se instalează un tablou clinic asemănător celui din intoxicația acută cu alcool etilic, de unde și denumirea acestei stări patologice de „beție hidrocarburică". În prima fază de excitație, intoxicatul are logoree, rîde nemotivat, după care prezintă ameteli, cefalee, grețuri, vărsături, mers nesigur, ataxie, tulburări de vorbire și de deglutiție. Dacă nu părăsește mediul toxic și expunerea se prelungește, apare delirul, urmat de comă, însoțită de tresăriri musculare, convulsii tonice și clonice. Starea comatoasă durează cîteva ore, dar în unele cazuri, ea se poate prelungi cîteva zile. Dacă bolnavul supraviețuiește, pot să apară bronhopneumonii bazale și edem pulmonar lezional. Ingestia accidentală sau voluntară de benzină este urmată imediat de grețuri și vărsături, semne ale iritației mucoasei digestive. Vărsăturile au miros de benzină și în timpul lor, bolnavul aspiră vapori de benzină sau chiar benzină lichidă, aspirație responsabilă de complicația evoluției ulterioare, prin pneumonie inițial chimică și apoi mixtă, prin suprainfecție. La unul din bolnavii noștri, un bărbat în vîrstă de 20 de ani, pneumonia, inițial cronică, a evoluat cu abces pulmonar. Pe măsură ce componentele benzinei se absorb în sînge, bolnavul prezintă tuse, expectorație, beție hidrocarburică, apoi stare de șoc, cu somnolență, comă și convulsii. Unii bolnavi prezintă diaree cu striații sanguine. Aspirația și eliminarea benzinei prin plămîni produc tulburări respiratorii, exteriorizate prin polipnee, cianoză, junghi toracic, raluri bronșice și semne de edem pulmonar masiv sau de pneumonie chimică. Moartea poate surveni prin asfixie. Examenul radiologic pune în evidență prezența unei bronhopneumonii cu focare confluente și, uneori, dilatația inimii. Clinic, această pneumopatie are evoluție prelungită. Principalul risc din faza inițială a acesteia este suprainfecția, element de prognostic determinant. Uneori, pneumonia se asociază cu pleurezie sau chiar cu piotorax. S-a amintit de disociația radioclinică, în sensul că imaginile radiologice preced simptomatologia clinică și dispar mult mai lent și tardiv, ceea ce obligă la o supraveghere prelungită a bolnavului (Beau-

Scanned with OKEN Scanner

fils și colab., 1979). În rare cazuri, examenul clinic și explorările paraclinice pun în evidență hepatomegalie, albuminurie, cilindrurie, tulburări de ritm (fibrilație și *flutter* atrial) și fenomene de insuficiență cardiacă. Ingestia de cantități mari de petrol lampant, ca și de motorină, produce un tablou clinic relativ asemănător cu cel provocat de ingestia de benzină și îndeosebi semne de iritație a mucoasei tubului digestiv și simptome și semne de pneumonie chimică.

**Tratamentul.** În intoxicația prin inhalație, după scoaterea bolnavului din mediul toxic, se aplică oxigenoterapia pe sondă nazofaringiană (p. 145) sau pe mască. Bolnavul trebuie internat în spital, de preferință în serviciul de terapie intensivă, în funcție de gravitate. În formele severe care evoluează cu comă și deprimare respiratorie, se aplică ventilația mecanică (p. 142), antibioterapia de protecție (p. 179), corticoterapia și administrarea de soluție glucozată izotonică 5%, 1 000—1 500 ml, în perfuzie intravenoasă și vitamina C, 0,5—1 g. Cantitatea de lichide trebuie adaptată de la caz la caz, pentru a se evita declanșarea iatrogenică a edemului pulmonar. Convulsiile se combat prin administrarea intravenoasă de diazepam (p. 180). În intoxicațiile prin ingestie, se administrează imediat, pe cale orală, 200 ml ulei de parafină, la adult și 3 ml/kg, la copil. Uleiul de parafină captează hidrocarburile lichide, împiedicînd absorbția acestora (Gherarde, 1963). Bolnavului i se face apoi spălătură gastrică cu cărbune activat (p. 76). Această metodă terapeutică deosebit de eficace, așa cum rezultă și din experiența noastră, este contraindicată de unii autori, pe considerentul că ar favoriza aspirația toxicului în plămîni, cu consecințele bine cunoscute, respectiv, constituirea pneumoniei chimice. De aceea, unii autori (Press, 1962; Cachia și Fenech, 1964) recomandă spălătura gastrică numai în condiții de intubație traheală cu o sondă prevăzută cu balonaș. Dar acest procedeu nu poate fi aplicat decît la bolnavii în comă profundă, care suportă sonda. Noi folosim în mod curent spălătura gastrică cu soluție de cărbune activat, fără să constatăm o creștere a frecvenței pneumoniei chimice, provocată de hidrocarburile din distilații de petrol ingerați. Este recomandabil însă, pentru evitarea aspirației distilatului de petrol, ca evacuarea conținutului gastric să nu se facă prin provocarea de vărsături, ci prin sifonaj, cu ajutorul sondei gastrice. După spălătură se lasă în stomac 50—60 ml de ulei de parafină. Administrarea ulterioară de cărbune activat pe cale orală este indicată, datorită proprietăților adsorbante pe care acesta le are față de hidrocarburile lichide din petrol (Chin și colab., 1969). Pentru prevenirea infecțiilor bronhopulmonare, este necesară antibioterapia de protecție, cu o asociație de antibiotice care să preîntîmpine și infecția stafilococică. Noi preferăm penicilina cu oxacilină și numai cînd apar semnele clinice de suprainfecție a pneumoniei chimice, adăugăm acestei asociații kanamicină, gentamicină sau cotrimoxazol. De la caz la caz, se tratează edemul pulmonar acut toxic (p. 127), convulsiile (p. 180). În cazurile de prăbușire a tensiunii arteriale, epinefrina este contraindicată, deoarece miocardul, așa cum am mai arătat, fiind sensibilizat de toxic, poate intra în fibrilație ven-

Scanned with OKEN Scanner

tricular fatală. Analepticele nervoase centrale trebuie, de asemenea, evitate.

## Solvenții, uleiurile lubrefiante și parafina

**Solvenții** sînt substanțe chimice lichide, extrase din petrol, care se folosesc ca solvenți organici. Din această categorie fac parte benzenul, toluenul, xilenul, hexanul, heptanul și alte hidrocarburi. Se disting, în general, solvenți aromatici și solvenți nearomatici, după cum sînt mai mult sau mai puțin bogați în hidrocarburi aromatice sau nearomatice. Datorită toxicității lor deosebite, solvenții aromatici nu se mai folosesc decît în rare cazuri. Toxicologia hidrocarburilor aromatice și a derivaților acestora este tratată pe larg în capitolul următor (cap. 21).

**Uleiurile lubrefiante** sînt alcătuite din hidrocarburi cu 20—50 de atomi de carbon, cu structură complexă, conținînd parafine, cicluri aromatice și naftenice. Sînt substanțe lichide, incolore sau colorate de la galben pînă la brun. Spre deosebire de alte fracțiuni care se obțin din petrol, uleiurile nu sînt diferențiate după temperatura de fierbere, ci după vîscozitate, cea mai importantă caracteristică a unui lubrefiant. Uleiurile sînt întrebuințate pentru ungerea mașinilor și a motoarelor cu explozie, pentru izolare electrică, la transformatoare etc. Pentru ca uleiurile lubrefiante să poată fi folosite în scopuri fundamental diferite, indicele de vîscozitate și calitățile lor sînt modificate prin adaosuri fie de ulei de proveniență animală sau vegetală, fie de așa-numiții aditivi, substanțe care, în doze mici, influențează esențial calitățile uleiurilor (vîscozitate, comportare la temperaturi joase sau înalte, stabilitate la oxidare).

*Toxicitate.* În general, uleiurile lubrefiante au un grad mic de toxicitate, $DL_{50}$ fiind mai mare de 10 g/kg. Se consideră că unii aditivi au o toxicitate mai mare decît uleiurile înseși. Aditivii sînt foarte variați și au toxicitate, de asemenea, variabilă de la un compus la altul. Se consideră, că fenomenele toxice care apar după ingestia uleiurilor lubrefiante, ca și după contactul acestora cu pielea, se datoresc substanțelor aditive.

*Simptome și semne.* Principala modificare patologică pe care o produc uleiurile lubrefiante este dermatita, care apare la 60—65% din persoanele care manipulează aceste substanțe. Rareori uleiurile lubrefiante produc hipersensibilizare. Intoxicațiile prin ingestie sînt rare, iar simptomatologia lor constă în fenomene de iritație a tractului digestiv : greață, vărsături și diaree.

*Tratamentul.* În intoxicațiile prin ingestie, se aplică spălătura gastrică și se tratează simptomatic fenomenele de iritație gastrointestinală. Decontaminarea pielii se face prin îndepărtarea veșmintelor îmbibate cu ulei și prin spălarea tegumentelor cu apă și săpun din abundență.

**Parafina.** Din punct de vedere al compoziției chimice, parafina este formată din alcani cu un număr mare de atomi de carbon ($C_{21}$—$C_{30}$). Parafina este o masă semiopacă, insolubilă în apă și alcooli, solubilă în benzen, sulfură de carbon etc. Parafina nu este toxică.

Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA CU HIDROCARBURI AROMATICE, NITRODERIVAŢII ŞI AMINODERIVAŢII ACESTORA

## Benzenul şi omologii lui

Benzenul şi omologii acestuia sînt hidrocarburi aromatice mononucleare. Omologii superiori ai benzenului sînt : toluenul, xilenul, etilbenzenul, n-propilbenzenul, izopropilbenzenul şi stirenul. Benzenul şi omologii se obţin prin piroliza substanţelor organice (distilarea cărbunilor), distilarea petrolului şi prin alte procedee. Hidrocarburile aromatice mononucleare sînt substanţe lichide, incolore, cu miros dulceag şi pătrunzător. Ele sînt insolubile în apă, dar sînt miscibile în orice proporţie cu dizolvanţii organici (alcooli, eteri etc.). Punctele lor de fierbere sînt cuprinse între 80—300°. În general, omologii benzenului au proprietăţi asemănătoare cu cele ale benzenului, însă, pe măsură ce catena laterală devine mai lungă, proprietăţile fizice ale acestora se apropie de cele ale hidrocarburilor aciclice. Benzenul şi omologii sînt materii prime importante pentru diferite sinteze industriale (coloranţi, medicamente, compuşi macromoleculari etc.). Toxicitatea acestora variază de la un compus la altul.

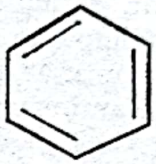

*Fig. 21—1* — Benzenul.

**Benzenul** (fig. 21—1) este un lichid incolor, volatil, cu miros specific, puţin solubil în apă, foarte solubil în solvenţi organici şi uleiuri. Denumirea comercială de „benzol" se referă la un amestec cu omologii săi (toluen 13—15% şi xilen 2—3%). Se foloseşte ca materie primă pentru fabricarea detergenţilor, fenolului, ciclohexanului, stirenului, pesticidelor, pentru sinteza chimică a derivaţilor nitro- şi amino-, ca solvent al cauciucului, răşinilor naturale şi sintetice, substanţelor grase şi al unor substanţe plastice. În ţara noastră, datorită toxicităţii lui, benzenul nu se mai foloseşte ca solvent organic. Benzenul are numeroase utilizări şi în laborator. CMA = 50 mg/mc.

*Metabolism, toxicitate.* Benzenul se absoarbe pe cale pulmonară, digestivă şi transcutanată. Intoxicaţiile accidentale din mediul industrial sînt date de inhalarea de vapori de

benzen, calea transcutanată avînd o importanţă minoră. Ingestia de benzen este rar întîlnită. După absorbţie, benzenul se fixează pe lipoproteinele sanguine, care-l transportă la organele de depozitare, bogate în grăsimi. Din cantitatea absorbită, 15% se depozitează în măduva osoasă, 5% în ţesutul adipos, 3—4% în ficat şi o cantitate ceva mai redusă, în creier. Benzenul este metabolizat la nivelul ficatului (Remmer, 1970 ; Kaminska şi colab., 1978). Procesele de biotransformare se desfăşoară în reticulul endoplasmatic, cu participarea unei „oxidaze cu funcţie mixtă" (Kaminski şi colab., 1971 ; Kaminska şi Latkowska, 1973 ; Grzybek şi colab., 1976). Metabolizarea benzenului constă în oxidarea acestuia la fenol şi catecol şi, mai departe, în combinarea metaboliţilor cu acidul glucuronic şi sulfuric (Snyder şi colab., 1967 ; Witmer şi colab., 1973). Oxidarea la fenol transformă benzenul în fenol, difenoli şi trifenoli, care apoi sînt glucuronoconjugaţi şi sulfoconjugaţi. O parte din pirocatechină (difenol) este transformată în acid muconic, prin ruperea nucleului benzenic. Cantităţi reduse de benzen suferă biotransformarea fenilmercapturică, care constă în condensarea benzenului cu cisteina, din care rezultă acidul acetil-aminofenol-mercapturic. Experienţele efectuate cu benzen marcat cu $C^{14}$ au arătat că 40% din benzenul marcat se elimină nemodificat odată cu aerul expirat, iar 43% se absoarbe. Cea mai mare parte din cantitatea absorbită se elimină prin rinichi sub formă de metaboliţi (fenoli conjugaţi, chinol, cathecol, hidroxichinol, acid fenilmercapturic, acid muconic). Din benzenul metabolizat, numai 1,5% se elimină prin plămîni, sub formă de bioxid de carbon. Cantităţi mici de benzen rămîn însă atît în sînge, cît mai ales în măduva osoasă, de unde sînt eliberate treptat. Benzenul îşi exercită acţiunea toxică atît direct, cît şi prin metaboliţii săi (Ţurcanu, 1978 ; Wiberg şi colab., 1978). În intoxicaţia acută, fenomenele toxice ca iritaţia pielii şi mucoaselor, narcoza şi convulsiile, sînt produse de benzenul nemetabolizat. În intoxicaţiile cronice, benzenul îşi exercită acţiunea toxică în special asupra măduvei hematoformatoare prin metaboliţii lui — şi mai ales prin fenoli —, care sînt toxice mitotice. Aceştia frînează capacitatea medulară de regenerare şi maturaţie, prin alterarea aparatului cromozomial şi a mitozei, tulburînd diviziunea, maturaţia şi citodiabaza tuturor seriilor mielogene. Benzenul poate acţiona asupra tuturor seriilor hepatopoietice simultan sau succesiv. Există şi posibilitatea ca una din serii să fie aplastică, iar alta să fie hiperplastică. Uneori există reacţii hiperplastice excesive, dar acestea sînt foarte rar surprinse în intoxicaţia cronică cu benzen. După datele actuale, seria roşie este prima modificată, macrocitoza constituind primul semn de toxicitate. Asemenea modificări sînt reversibile, dacă expunerea la benzen încetează. Dacă expunerea continuă, apare anemia macrocitară. În alte cazuri, este interesată precoce seria trombocitară, cu scăderea numărului şi alterarea morfologică a plachetelor, fenomene însoţite de un sindrom hemoragipar. De regulă, cînd apare purpura, bolnavul se află în faza iniţială a pancitopeniei, care se instalează în unele cazuri de intoxicaţie cu benzen. Leucopenia nu mai este considerată astăzi un semn precoce, modificările eritrocitare şi trombocitare precedînd neutropenia

Scanned with OKEN Scanner

cu limfocitoză relativă, care se dezvoltă rar. Leucopeniile accentuate se observă mai ales în cazul expunerilor brutale la benzen (Viskocil, 1957). Evoluţia tulburărilor hematologice poate fi progresivă, anemia evoluînd către forme aplastice, leucopenia spre agranulocitoză, iar trombocitopenia către forme severe, cu dispariţia trombocitelor. În linii generale, evoluţia anemiei îmbracă următoarele tipuri de anomalii (Micu şi Pogăceanu, 1971 ; Askoy, 1971) : anemie aplastică tipică ; anemie aplastică cu hematopoieză activă în rest ; anemie aplastică atipică, cu hiperplazie mieloidă şi metaplazie în splină şi ficat ; leucemii acute şi cronice şi, uneori, stări leucemoide. S-a constatat că formele hiperplazice apar îndeosebi la bărbaţi, iar cele hipoplazice, la femei. Formele severe se observă în special la grupa sanguină 0 (I). În ultimele două decenii, s-a constatat o serie de anomalii cromozomiale induse de benzen (Forni şi Moreo, 1967), de unde s-a tras concluzia că ele depind de tulburarea şi inhibarea biosintezei nucleoproteinelor şi în special a ADN, fapt dovedit prin cito-autoradiografie (Speck, 1966). Anomaliile cromozomiale prin expunerea la benzen sînt foarte asemănătoare cu cele obţinute prin iradieri. La acţiunea nocivă asupra hematopoiezei indusă de benzen mai participă şi alţi factori, printre care (Botta şi colab., 1976 ; Ţurcanu, 1978) : sărăcirea organismului în vitamina C şi glutation ; scăderea acidului folinic şi o insuficienţă relativă de vitamină $B_{12}$, sărăcirea organismului în vitaminele $B_2$, $B_6$ şi P ; tulburări în metabolismul fierului, provocate de metaboliţii benzenului. În afară de toxicitatea medulară, benzenul, în special în intoxicaţia acută, manifestă toxicitate asupra sistemului nervos central.

*Simptome şi semne.* În formele subacute, care apar la expunerea de concentraţii uşor crescute de vapori de benzen, bolnavii prezintă tulburări de tip prenarcotic, şi anume : ameţeli, senzaţie de presiune în extremitatea cefalică, greţuri, palpitaţii, transpiraţii, senzaţie de căldură, stare ebrioasă cu excitaţie euforică. Aceste fenomene dispar, dacă bolnavul părăseşte atmosfera impurificată cu vapori de benzen. În intoxicaţia acută, care apare de regulă ca accident de muncă, în urma inhalării masive de vapori de benzen, manifestarea clinică principală este narcoza. Aceasta este precedată de o fază de excitaţie, euforie şi apoi somnolenţă. Narcoza se exprimă clinic, prin comă, însoţită sau nu de convulsii tonico-clonice, care poate dura cîteva zile sau poate fi urmată de moarte. Remisiunea comei şi recăpătarea stării de conştienţă pot fi însoţite de persistenţa unor tulburări reziduale astenovegetative, tulburări neurologice, anomalii ale electroencefalogramei şi, uneori, apariţia unei excitaţii a măduvei hematogene, tradusă prin poliglobulie şi leucocitoză cu neutrofilie, în sîngele periferic (Ţurcanu, 1978). În formele severe, moartea se produce prin insuficienţă circulatorie şi respiratorie acută, oprirea inimii sau fibrilaţie ventriculară. O expunere scurtă, într-o atmosferă în care concentraţia benzenului este de 20 000 ppm, poate fi fatală (CMA = 25 ppm). Ingestia accidentală sau voluntară de benzen provoacă : greaţă, vărsături, senzaţia de arsură la nivelul epigastrului, cefalee, ameţeli, mers ebrios, pupile fixe areactive, somnolenţă progresivă către stupor şi comă. Se consideră că doza letală

Scanned with OKEN Scanner

pentru un adult este de aproximativ 15 ml de benzen. În intoxicaţiile cronice, predomină tulburările hematologice. Contactul benzenului cu mucoasa conjunctivală produce conjunctivită acută, iar contactul cu tegumentele şi mucoasele provoacă iritaţia acestora, manifestată în principal prin senzaţia de arsură, eritem şi veziculaţie.

*Tratamentul.* În formele subacute, scoaterea bolnavului din mediul toxic este, de regulă, urmată de remisiunea simptomatologiei. În intoxicaţia prin inhalaţie, după scoaterea bolnavului din mediul toxic, se administrează oxigen pe sondă nazofaringiană (p. 145), în doză de 6—12 litri/min., iar la nevoie, se practică respiraţia artificială. Bolnavul trebuie transportat de urgenţă într-un serviciu de terapie intensivă, pentru tratamentul energic al insuficienţei respiratorii acute (p. 142) şi circulatorii acute (p. 155). În intoxicaţia prin ingestie, se practică spălătura gastrică (p. 101) cu soluţie bicarbonatată 5%, urmată de administrarea de 200 ml ulei de parafină, pe sonda gastrică sau pe cale orală. Spălătura gastrică trebuie făcută prin sifonaj ; aceasta evită aspiraţia benzenului în căile respiratorii, care se produce în cazul provocării vărsăturilor. În intoxicaţia prin contact, se spală tegumentele cu apă şi săpun, iar sacul conjunctival, cu un jet de apă simplă, timp de 10—15 min. Bolnavul trebuie să rămînă la pat pînă la normalizarea respiraţiei, iar în formele severe de intoxicaţie acută, el trebuie monitorizat electrocardiografic, în scopul detectării la timp a aritmiilor ventriculare şi a instituirii măsurilor de prevenire a opririi circulaţiei. Cînd apar tulburări hematologice, se aplică tratamentul prezentat în capitolul 11 (p. 229). Administrarea de epinefrină sau de alte substanţe simpaticomimetice este contraindicată, deoarece acestea pot provoca fibrilaţia ventriculară fatală.

**Toluenul** sau metilbenzenul (fig. 21—2) este un lichid incolor, cu miros uşor asemănător cu cel al ben-

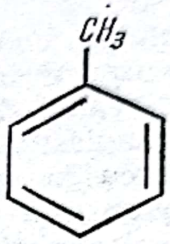


*Fig. 21—2* — Toluenul.

zenului, insolubil în apă, solubil în orice proporţii în alcool etilic, eter etilic şi benzen. CMA = 400 mg/mc, iar concentraţia medie este de 300 mg/mc.

*Toxicitate.* Toluenul se absoarbe pe cale respiratorie şi mai puţin pe cale transcutanată. O mare parte din toxic este metabolizat prin oxidarea grupării metilice cu formarea de acid benzoic, metabolit conjugat cu glicocolul la nivelul ficatului şi excretat prin urină, ca acid hipuric. Toxicitatea acută a toluenului este mai mare decît a benzenului. Astfel, la şoareci, doza letală de toluen este de 5 300 ppm, faţă de cea de benzen, de 10 500 ppm. Toluenul pur nu provoacă efecte toxice cronice asupra măduvei hematopoietice ca cele provocate de benzen, datorită probabil diferenţelor fundamentale existente în biotransformarea acestor doi compuşi, al căror nucleu structural este totuşi identic.

*Simptome şi semne.* Între concentraţia toluenului din aer, concentra-

Scanned with OKEN Scanner

ţia acestuia din sînge şi simptomatologie, există, la om, o corelaţie aproape lineară. Astfel, la o concentraţie a toluenului în aer de 50 ppm, bolnavii prezintă somnolenţă şi cefalee ; la 100 ppm, oboseală şi apatie ; la 200 ppm, insomnie, incoordonare, parestezie, greaţă, confuzie şi stare de slăbiciune ; la 600 ppm, ameţeli, mers ebrios şi pierderea autocontrolului. Inhalat în concentraţii mai mari, toluenul provoacă tulburări nervoase centrale, manifestate iniţial prin cefalee, vertij, parestezie, tulburări de coordonare a mişcărilor şi în final, comă. Toluenul provoacă iritaţia pielii, conjunctivelor şi mucoasei căilor aeriene. Ca şi ceilalţi solvenţi organici, toluenul provoacă degresarea pielii, urmată de uscăciunea acesteia, apariţia de fisuri şi infecţii secundare. Contactul cu corneea provoacă arsuri ale acesteia, dacă toluenul nu este îndepărtat rapid prin spălătura sacului conjunctival cu cantităţi mari de apă. Iritaţia căilor aeriene provoacă fenomene de traheobronşită acută şi, mai rar, pneumonie chimică.

*Tratamentul* este acelaşi ca şi în cazul intoxicaţiei acute cu benzen.

**Xilenul.** Numit şi xilol sau dimetilbenzen, xilenul este un lichid incolor, transparent, cu miros aromatic, insolubil în apă, solubil în alcool etilic, gazolină şi alţi solvenţi organici. Există trei izomeri ai xilenului (fig. 21—3), care diferă unul de altul după poziţia grupărilor metil : orto-, meta- şi paraxilenul. CMA = 400 mg/mc, iar concentraţia medie este de 300 mg/mc.

*Toxicitate.* Xilenul pătrunde în organism pe cale respiratorie sau transcutanată şi numai accidental, pe cale digestivă. În ţesuturi, respectiv în ficat, cei trei izomeri ai xilenului sînt oxidaţi la acizi toluici şi sînt eliminaţi prin urină sub formă conjugată. Acidul ortotoluic se conjugă cu acidul glucuronic, iar izomerii meta- şi para- ai acestui acid se conjugă cu glicocolul. O mică parte din xilen se oxidează la compuşi fenolici. Toxicitatea xilenului este asemănătoare cu a benzenului : expunerea acută provoacă narcoză, iar cea prelungită determină iritaţia organelor hematopoietice şi tulburări nervoase de origine centrală. Xilenul irită mucoasa tractului respirator şi mucoasa conjunctivală. Riscurile cele mai mari de intoxicaţie le comportă folosirea xilenului ca solvent, pentru că în acest caz concentraţia de vapori în aer este foarte mare.

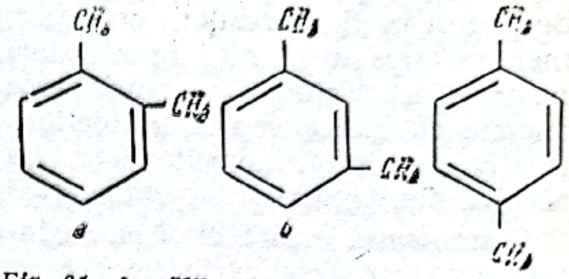

*Fig. 21—3* — Xilenul ; *a* — orto- ; *b* — meta- ; *c* — paraxilenul.

*Simptome şi semne.* În intoxicaţiile severe, bolnavii se plîng de oboseală, vertije, stare ebrioasă, tremurături, dispnee, greţuri şi vărsături, iar în cazurile grave, se poate instala coma. Morley şi colab. (1970) comunică trei cazuri de intoxicaţie acută cu xilen, degajat din vopsele, în care se găsea ca solvent organic, în procent de 90. Bolnavii au prezentat, în afara tulburărilor nervoase, leziuni hepatice şi renale, iar unul dintre ei a decedat. În formele cronice de intoxicaţie cu xilen, apar

tulburări cardiovasculare, senzația de arsură în globii oculari, epistaxis, menometroragii și alte manifestări hemoragice. Tabloul sanguin arată anemie cu leucopenie și limfocitoză relativă, ca și trombocitopenie. La nivelul pielii provoacă eczeme.

*Tratamentul* este același ca în intoxicația acută cu benzen.

**Etilbenzenul și vinilbenzenul.** Etilbenzenul (fig. 21—4) este un lichid insolubil în apă, dar solubil în orice

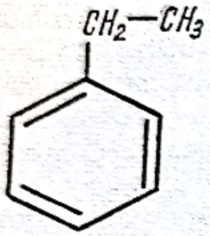


*Fig. 21—4* — Etilbenzenul.

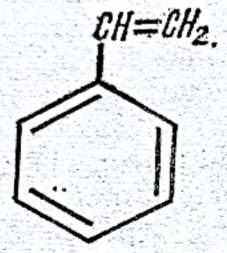


*Fig. 21—5* — Vinilbenzenul.

proporție în alcool etilic și eter. Are miros usturător, putînd fi detectat organoleptic la concentrații foarte mici, de numai 0,0020—0,0026 mg/litru. CMA = 400 mg/mc, iar concentrația medie = 300 mg/mc. Vinilbenzenul (fig. 21—5), numit și stiren, cinamen sau cinamol, este un lichid incolor sau ușor gălbui, cu miros puternic, pătrunzător, insolubil în apă, dar solubil în alcool etilic, eter etilic și sulfură de carbon. CMA = 350 mg/mc, iar concentrația medie este 250 mg/mc.

*Toxicitate.* Stirenul pătrunde în organism atît pe cale respiratorie, prin inhalarea de vapori, cît și prin pielea intactă, datorită solubilității lui în grăsimi. El saturează organismul în numai 30—40 min., fiind distribuit în toate organele, după care, este repede eliminat, în proporție de 85%, în primele 24 de ore. Aproximativ 75% se elimină prin urină sub formă de metaboliți proveniți din oxidarea grupului vinil, iar restul de 10% se elimină odată cu aerul expirat. Etilbenzenul se elimină prin urină în proporție de 70%, sub formă de diferiți metaboliți: acid fenilacetic, alfa-feniletilalcool, acid benzoic și acid mandelic. Toxicitatea stirenului este mai mică decît cea a benzenului. La animalul de experiență, stirenul lichid irită tegumentele pînă la formarea de vezicule și necroză. Vaporii de stiren produc dermatită.

*Simptome și semne.* Vaporii de etilbenzen și de stiren, într-o concentrație de 2 mg/litru, provoacă intoxicația acută; simptomele esențiale constau din iritația mucoaselor conjunctivale și bucală și a căilor aeriene superioare. Aceste simptome sînt urmate de crampe, narcoză și, în cazurile severe, de exit prin paralizia centrului respirator. Examenul necroptic pune în evidență edem cerebral și pulmonar, ca și focare de necroză tubulară acută și distrofie hepatică. Etilbenzenul, fiind mai volatil decît stirenul, comportă un risc mai mare de intoxicație acută. În intoxicația experimentală prin ingestie, simptomele și semnele sînt asemănătoare cu cele provocate de intoxicația prin inhalare. Expunerea cronică la stiren și etilbenzen determină hiperreflectivitate osteotendinoasă, iritația căilor aeriene superioare, tulburări hematologice (leucopenie cu limfocitoză) și tulburări hepatobiliare, printre care și hepatita acută toxică.

*Tratamentul* este asemănător cu cel din intoxicația acută cu benzen.

Scanned with OKEN Scanner

## Naftalina şi derivaţii hidrogenaţi

Din grupa hidrocarburilor aromatice polinucleare fac parte : naftalina, al cărui schelet este format din două nuclee benzenice condensate ; antracenul, hidrocarbură aromatică cu trei nuclee condensate ; fenantrenul, un izomer al antracenului. Dintre aceste hidrocarburi, naftalina şi derivaţii ei hidrogenaţi, şi anume tetralina şi decalina, sînt compuşi cu importanţă toxicologică.

**Naftalina** este o hidrocarbură aromatică formată din două nuclee benzenice condensate (fig. 21—6).

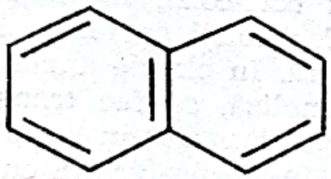

*Fig. 21—6* — Naftalina.

Se mai numeşte şi naftalen. Este o substanţă albă, cristalizată în foiţe, cu miros caracteristic pătrunzător. Este volatilă şi sublimează uşor. Naftalina nu se dizolvă în apă, dar este solubilă în alcool, benzen, bisulfură de carbon şi cloroform. Este folosită la fabricarea coloranţilor organici, tanaţilor sintetici, lacurilor şi vopselelor etc. Naftalina, ca atare, este folosită şi ca insecticid. CMA = 40 mg/mc, iar concentraţia medie este de 30 mg/mc. Concentraţii foarte mici, de numai 0,3 ppm, pot fi decelate organoleptic.

*Metabolism, toxicitate.* Naftalina se absoarbe pe cale respiratorie, digestivă şi mai puţin pe cale transcutanată. După absorbţie, naftalina este oxidată în mai mulţi metaboliţi, din care alfa-naftolul se găseşte în urină. Cel puţin o parte din metaboliţi sînt glucuronoconjugaţi. Naftalina şi metaboliţii săi traversează bariera placentară, putînd provoca intoxicaţia fătului. Acţiunea toxică principală a naftalinei se exercită asupra hematiilor circulante, pe care le hemolizează. Ea face parte din categoria substanţelor chimice exogene care declanşează crize hemolitice la indivizii sensibili (p. 232). Susceptibilitatea indivizilor sensibili la acţiunea hemolitică a naftalenei şi a altor substanţe este determinată genetic, constînd dintr-un defect de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, la nivelul hematiilor. Intensitatea reacţiei hemolitice depinde de gradul defectului genetic şi de doza absorbită. Anemia hemolitică provocată de naftalină se caracterizează prin fragmentarea celulelor cu anizocitoză şi poikilocitoză, icter, anemie severă cu hematii nucleate, scăderea importantă a hemoglobinei, hematocritului şi a numărului de globule roşii. La aceste tulburări se mai adaugă formarea de corpi Heinz, hemoglobinurie şi methemoglobinurie. Episodul hemolitic tinde să se autolimiteze, deoarece hemoliza interesează îndeosebi hematiile bătrîne, adică cele care s-au apropiat de limita superioară de viaţă, care este de 120 de zile. Hemoliza intravasculară se însoţeşte, în special la copii şi adulţi, de necroză tubulară acută cu insuficienţă renală acută. Naftalina produce hemoliză nu numai la subiecţii cu defecte genetice de glucozo-6-fosfatdehidrogenază şi alţi factori, ca glutation etc., dar şi la subiecţii fără acest defect. Doza letală la adult pare să fie în jur de 15 g. Intoxicaţia acută se produce prin ingestie, ca şi prin inhalarea



Scanned with OKEN Scanner

de vapori de naftalină, rezultați din sublimarea spontană sau din vaporizarea în dispozitive speciale. Se citează cazuri de intoxicație la copii, a căror îmbrăcăminte a fost ținută la naftalină pentru a fi ferită de molii (Grigor și colab., 1966). Se pare că naftalina nu este toxică prin ea însăși, ci prin metaboliții ei : alfa-naftolul, beta-naftolul, alfa-naftolchinona și beta-naftolchinona. Naftalina este și un toxic hepatic, putînd provoca necroză hepatică. Derivații naftalinei nu au acțiune hemolitică. Astfel, derivații metilați provoacă iritația și fotosensibilizarea pielii, iar derivații cloraţi provoacă erupția acneiformă a pielii și necroză hepatică.

*Simptome și semne.* La persoanele sensibilizate, contactul cu naftalina produce leziuni iritative ale globului ocular și dermatită severă. Inhalarea de vapori de naftalină este urmată de grețuri, vărsături, transpirații uneori profuze, dureri de cap, confuzie, tulburări vizuale, stări de excitație, disurie, hematurie și semne de anemie hemolitică. Ingestia de naftalină în doze mari determină : grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, cefalee, transpirații profuze, apatie, confuzie, comă și convulsii. Începînd din a treia zi, bolnavul prezintă semnele hemolizei intravasculare : anemie, leucocitoză, febră, hemoglobinurie, icter, insuficiență renală și uneori alterări ale testelor funcționale hepatice. Produsul de excreție al metabolismului naftalinei provoacă iritația vezicii urinare, manifestată clinic prin disurie, polakiurie, urine de culoare brună sau neagră, cu sau fără albuminurie și cilindrurie. Aceste tulburări nu țin de hemoliză și dispar în cîteva zile. Decesul se produce, de regulă, prin insuficiență renală acută toxică.

*Tratamentul.* În intoxicația prin ingestie, se administrează imediat bolnavului apă și se provoacă vărsături (p. 99). Spălătura gastrică (p. 101) este mai eficientă ; ea trebuie urmată de administrarea pe sondă a unui purgativ salin (30 g de sulfat de sodiu sau de magneziu). La bolnavii la care se constată semne de anemie hemolitică, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon, în doză inițială de 100 mg, intravenos, după care se continuă cu 25—50 mg la fiecare patru ore sau cu preparate orale, ca de exemplu prednison pe kg/24 de ore, în doze fracționate, sau alți corticoizi, în doze echivalente. Corticoizii ar limita hemoliza naftalinică. În caz de anemie severă prin hemoliză, se fac transfuzii de sînge total izogrup, în cantități mici și repetate, de preferință cu hematii de la subiecții care nu prezintă sensibilitate individuală (deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază). În cazurile cu hemoglobinurie moderată sau masivă, se alcalinizează urina prin administrarea de bicarbonat de sodiu, cîte 5 g la fiecare 4 ore, și se instituie diureza osmotică cu manitol. Alcalinizarea urinei prin administrarea de bicarbonat influențează favorabil și tulburările vezicale. În intoxicațiile severe care evoluează cu convulsii și comă, se aplică tratamentul anticonvulsivant (p. 180), iar în cazurile de insuficiență renală acută, se aplică hemodializa sau exsanguinotransfuzia. În general, instalarea rapidă a comei și convulsiilor indică un prognostic grav. Insuficiența renală acută poate persista 1—2 săptămîni și evoluează de regulă cu vindecare completă. În intoxicația prin absorbție cutanată, se îndepărtează îmbrăcămintea și se

Scanned with OKEN Scanner

spală pielea, întîi cu apă şi săpun, apoi cu cantităţi mari de apă simplă. Administrarea de purgative uleioase vegetale, ca şi administrarea de lapte sînt contraindicate, naftalina fiind solubilă în grăsimi.

**Tetralina** este un derivat hidrogenat al naftalinei, şi anume tetrahidronaftalina (fig. 21—7). Tetralina

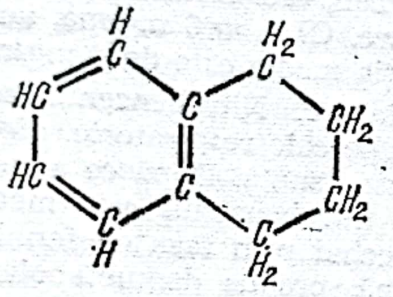

*Fig. 21—7 — Tetralina.*

este un lichid incolor, cu miros pătrunzător, folosit ca solvent organic şi ca larvicid, pentru ţînţari. CMA = 300 mg/mc, iar concentraţia medie = 200 mg/mc. La animalele de experienţă, aplicarea directă a tetralinei pe piele provoacă iritaţia acesteia, iar la unele specii, inhalarea de vapori provoacă o uşoară necroză, methemoglobinemie, leziuni ale căilor respiratorii, ficatului şi rinichiului. La om, expunerea la tetralină provoacă dermatită, dureri de cap, stare de rău şi iritaţia polului anterior al globilor oculari, mucoasei nazale şi faringiene. Inhalarea, timp de mai multe ore, de vapori de tetralină colorează urina în verde. Tratamentul este asemănător cu cel din intoxicaţia acută cu naftalină.

**Decalina** este un derivat hidrogenat al naftalinei, şi anume decahidronaftalina (fig. 21—8). Decalina este un lichid incolor, cu miros aromatic, folosit ca solvent. CMA = 300 mg/mc, iar concentraţia medie = 200 mg/mc. Studiile efectuate pe animale au arătat că decalina are efecte toxice similare cu tetralina. Ingestia de decalină provoacă cataractă, leziuni hepatice şi renale. Ca şi tetralina, decalina nu are efecte asupra hematiilor. Provoacă colorarea maronie a urinei. La muncitorii care lucrează cu decalină, poate apărea dermatită veziculară, discretă albuminurie şi leucociturie, ceea ce sugerează posibilitatea unor leziuni renale. Tratamentul este asemănător cu cel al intoxicaţiei cu naftalină.

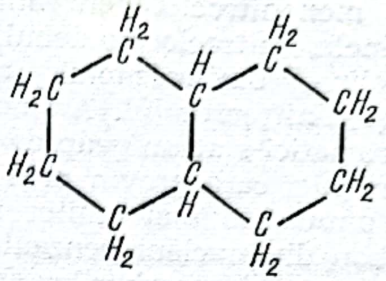

*Fig. 21—8 — Decalina.*

## Nitroderivaţii şi aminoderivaţii hidrocarburilor aromatice

Nitroderivaţii aromatici sînt un grup de compuşi organici, care au drept cap de serie nitrobenzenul ; ei derivă din benzen, omologii benzenului, naftalină şi antracen, prin substituirea unuia sau mai multor atomi de hidrogen printr-o grupare nitro- ($NO_2$). Nitrocompuşii aromatici cu importanţă industrială majoră sînt : nitrobenzenul, dinitrobenzenul, mono-, di- şi trinitroto-

luenul, mononitroclorobenzenul, nitroanilinele, nitroclorotoluenul, nitronaftalina, dinitrofenolul, acidul picric și dinitrocrezolul. Aminoderivații aromatici sînt un grup de compuși organici care provin prin înlocuirea unuia sau mai multor atomi de carbon din nucleul benzenic sau din structura hidrocarburilor aromatice policiclice, cu gruparea amino- ($NH_2$). Dintre aminoderivați, o importanță toxicologică deosebită o are anilina. Nitroderivații și aminoderivații hidrocarburilor aromatice au unele proprietăți toxicologice comune, și anume : se absorb atît prin piele, datorită liposolubilității lor, cît și pe cale respiratorie, calea digestivă fiind accidentală sau voluntară ; în procesul de biotransformare, nitroderivații se reduc, iar aminoderivații se oxidează, rezultînd în final metaboliți identici pentru ambele categorii de compuși, respectiv nitrozo- și hidroxilamine. Cei mai importanți metaboliți sînt : paraaminofenolul, fenilhidroxilamina și nitrozobenzenul, care se elimină prin urină. Toxicitatea compușilor nitro- și aminoaromatici se exercită prin metaboliții lor, avînd ca efecte principale formarea methemoglobinei și sulfhemoglobinei, precum și hemoliza intravasculară. Unii din acești compuși, ca de exmeplu trinitrotoluenul, se comportă ca toxice sistemice. Dinitrofenolul și dinitroortocrezolul sînt prezentate în capitolul 19.

**Nitrobenzenul** (fig. 21—9) este un lichid uleios, de culoare gălbuie, cu miros puternic de migdale amare, foarte solubil în alcool etilic, eter etilic și benzen și foarte puțin solubil în apă. Se folosește, printre altele, ca materie primă în industria coloranților. Sub numele de esență

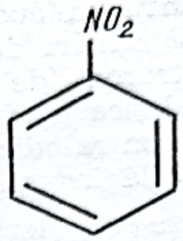


*Fig. 21—9* — Nitrobenzenul.

de mirban, este folosit ca esență mirositoare. CMA = 6 mg/mc, iar concentrația medie este de 4 mg/mc.

*Toxicitate.* Nitrobenzenul se absoarbe pe cale respiratorie, digestivă și transcutanată. După ce a fost absorbit, nitrobenzenul este metabolizat, trecînd prin faza de fenilhidroxilamină, produs de metabolism cu acțiune methemoglobinizantă. Biotransformarea are loc îndeosebi în ficat, unde se găsește nitroreductaza. Metabolitul principal este paraaminofenolul și conjugații săi. Eliminarea toxicului se face prin plămîni și urină. Principala acțiune toxică a nitrobenzenului se exercită asupra hematiilor, producînd methemoglobină și hemoliză intravasculară, ca și asupra sistemului nervos central, pe care-l deprimă.

*Simptome și semne.* Simptomatologia intoxicației acute cu nitrobenzen este legată, în primul rînd, de capacitatea acestuia de a forma methemoglobină. Debutul methemoglobinemiei este insidios, cianoza apărînd numai după ce concentrația de methemoglobină în sînge atinge 15% sau mai mult. În methemoglobinemiile severe, bolnavii prezintă cefalee, grețuri, vărsături, paralizia membrelor, stare de slăbiciune extremă și tulburări nervoase centrale, ca stare de excitație și tremor, ur-

Scanned with OKEN Scanner

mate de depresiune şi comă. Ingestia accidentală sau voluntară de nitrobenzen provoacă ţiuituri în urechi, vertij, incoordonare, greaţă, vărsături, dispnee, convulsii şi comă. Tulburările nervoase sînt produse atît prin hipoxia cerebrală provocată de methemoglobinemie, cît şi prin acţiunea directă a toxicului asupra sistemului nervos central. Expunerile cronice şi repetate la nitrobenzen pot produce necroză hepatică, pînă la atrofia galbenă, anemie şi icter hemolitic de diferite grade, cu prezenţa de corpi Heinz în hematii. Nitrobenzenul mai produce iritaţia directă a pielii sau prin sensibilizare.

*Tratamentul.* În intoxicaţiile prin ingestie, se aplică spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat sau apă potabilă, urmată de administrarea de purgativ salin sau de ulei de parafină, 100 ml. Sînt contraindicate laptele şi uleiul de ricin, care dizolvă toxicul, uşurîndu-i absorbţia. Se administrează oxigen pe sondă nazofaringiană, în doză de 6—8 litri/min. În caz de methemoglobinemie, se administrează albastru de metilen, soluţie 1% (p. 94). Bolnavul trebuie spitalizat, deoarece pot apărea semne de insuficienţă cardiacă, hepatică sau renală, care obligă la tratamentul corespunzător. În formele severe, este necesară exsanguinotransfuzia, ca metodă salvatoare (p. 114).

**Dinitrobenzenul** se prezintă sub forma a trei izomeri (fig. 21—10). Este o substanţă cristalină. CMA = 1,5 mg/mc, iar concentraţia medie este de 1 mg/mc. Doza orală letală este de circa 2 g.

*Toxicitate.* Metabolismul şi toxicitatea dinitrobenzenului sînt asemănătoare cu ale celorlalţi nitrocompuşi aromatici. Izomerul meta- este mult mai toxic decît izomerii orto- şi para-, deoarece capacitatea lui methemoglobinizantă este mult mai mare. Comparativ cu nitrobenzenul, dinitrobenzenul este mai puţin methemoglobinizant şi mai mult hemolizant.

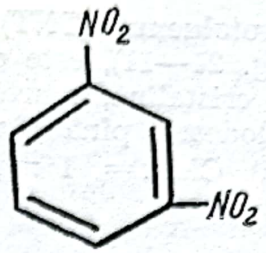


*Fig. 21—10* — Dinitrobenzenul.

*Simptome şi semne.* Absorbţia de dinitrobenzen provoacă: tulburări digestive (gust amar, greţuri, vărsături, dureri epigastrice severe, diaree); anemie hemolitică şi methemoglobinemie cu stare de slăbiciune şi cinaoză; alterări parenchimatoase hepatice cu icter şi hipertransaminazemie; tulburări respiratorii (polipnee, dispnee); alterări ale parenchimului renal (hematurie, hemoglobinurie, oligurie) şi tulburări nervoase (cefalee, vertije, nevrite).

*Tratamentul.* În intoxicaţia prin ingestie, se aplică spălătura gastrică, urmată de administrarea unui purgativ salin (p. 105). În formele cu methemoglobinemii severe, se administrează albastru de metilen, intravenos. Se tratează energic anemia hemolitică toxică (p. 232), hepatita acută toxică (p. 198), nefropatia toxică (p. 217). Toţi bolnavii trebuie spitalizaţi, pentru tratarea la timp a leziunilor hepatice, sanguine şi eventual, miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

**Trinitrotoluenul** (TNT), numit și trotil (fig. 21—11), este o substanță galbenă, cristalină, foarte explozivă (nu explodează pînă cînd nu este amorsată). CMA = 1 mg/mc.

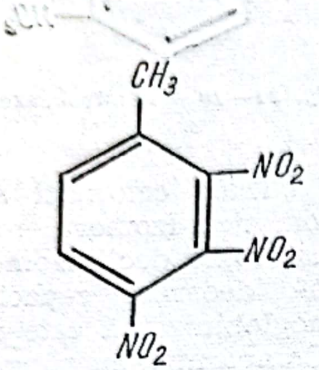


*Fig. 21—11* — Trinitrotoluenul.

*Toxicitate.* Se admite că doza letală la om este de 1—2 g de substanță. Au fost comunicate multe cazuri de intoxicație acută cu evoluție fatală. Absorbția, biotransformarea și eliminarea TNT sînt asemănătoare cu a celorlalți nitrocompuși aromatici. Pătrunde mai ales prin tegumentul intact, dar se absoarbe și pe cale respiratorie și digestivă. În urma biotransformării, principalul metabolit rezultat este 2,6,dinitro-6-hidroxilaminotoluenul. TNT este nu numai un toxic sanguin care determină methemoglobinemie, ci și un toxic sistemic, responsabil de necroză hepatică (atrofie galbenă acută), leziuni renale (nefropatie toxică) și leziuni ale măduvei hematopoietice (aplazie medulară) ca și de alte leziuni.

*Simptome și semne.* Inhalarea sau ingestia de doze toxice de TNT provoacă tulburări gastrointestinale, manifestări de hepatită acută toxică, cu ficat atrofic sau mărit de volum și nefropatie acută toxică, la care se adaugă anemie, leucocitoză, cianoză, delir, confuzie și comă. Expunerile cronice la TNT provoacă cianoză la 30—70% din muncitorii expuși, fără să genereze forme clinice severe, deoarece toxicul este un slab methemoglobinizant. În formele grave de intoxicație cu TNT, methemoglobinemia se exprimă însă prin simptomele și semnele caracteristice : coloratia liliachie a buzelor și a pleoapelor, dispnee, senzație de constricție retrosternală, greață și letargie. Un semn caracteristic de absorbție cronică constă în coloratia galbenă-portocalie a tegumentelor și nuanța galben-roșiatică a părului. TNT produce cataractă.

*Tratamentul.* În intoxicația prin contaminare cutanată, se spală tegumentele cu apă și săpun. În intoxicația prin ingestie, se provoacă vărsături și se aplică spălătura gastrică (p. 101). Methemoglobinemia se tratează prin antidot (p. 229) și oxigenoterapie (p. 145). Se tratează intensiv hepatita acută toxică (p. 198), nefropatia acută toxică (p. 217) și în cazurile cu gravitate extremă, se aplică măsurile de resuscitare cardiorespiratorie (p. 163). Pentru protecția celulei hepatice, Dreisbach (1971) recomandă administrarea intravenoasă de soluție de calciu gluconic 10%, cîte 10 ml de trei ori pe zi, regim hiperglucidic și bogat în calciu, lapte smîntînit, cel puțin 500 ml/zi, și vitamina D în doze mari. La aproximativ 50% din bolnavii cu leziuni hepatice se observă evoluția către atrofie galbenă acută, cu sfîrșit letal. De asemenea, cei mai mulți bolnavi cu anemie aplastică decedează. Tratamentul anemiei aplastice este prezentat la pagina 234.

**Anilina** reprezintă principalul aminoderivat al benzenului ; din

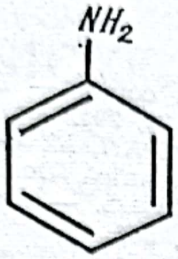


*Fig. 21—12* — Anilina.

punct de vedere chimic este un aminobenzen (fig. 21—12). Anilina pură este un lichid incolor, puţin solubil în apă (100 ml apă dizolvă 3 g anilină), dar solubilă în alcool şi eter. Vaporii ei sînt de două ori mai grei decît aerul. Este destul de volatilă : la 20°, 1 litru de aer poate conţine 1,2 mg de anilină. Anilina are miros caracteristic neplăcut. La aer, îşi schimbă culoarea din cauza oxidării, în galben şi apoi brun pînă la negru. Anilina se foloseşte la fabricarea coloranţilor, a unor medicamente etc. CMA = 6 mg/mc, iar concentraţia medie este de 4 mg/mc.

*Toxicitate.* Anilina se absoarbe prin piele, pe cale respiratorie şi digestivă. În organism, este oxidată la fenilhidroxilamină, agent puternic methemoglobinizant şi care, prin transpoziţie, trece în paraaminofenol, metabolit principal, care nu se formează însă în creier. Anilina acţionează asupra sîngelui, producînd methemoglobinemie şi sulfhemoglobinemie, ca şi anemie hemolitică cu corpusculi Heinz. Anilina traversează bariera placentară şi produce methemoglobinemie la făt (Harley şi Celermajer, 1970). La om, cantităţi mici de anilină produc methemoglobinemie, doza letală fiind de 15—30 g de anilină pură. Anemia hemolitică ce însoţeşte methemoglobinemia este de importanţă relativ redusă şi numai rareori produce complicaţii renale.

*Simptome şi semne.* În intoxicaţia cu anilină, simptomatologia clinică este strîns legată de methemoglobinemie, efectul toxic principal al acestui aminoderivat aromatic. Cianoza devine evidentă clinic, cînd concentraţia methemoglobinei din sînge depăşeşte 15% din totalul pigmentului sanguin circulant. Cînd concentraţia methemoglobinei ajunge la 60%, se instalează letargia şi semistuporul, iar cînd aceasta ajunge la 70—85%, decesul este aproape inevitabil. În afară de cianoză, şi în funcţie de gradul methemoglobinemie, bolnavii prezintă o multitudine de simptome şi semne, legate şi de hipoxia care însoţeşte methemoglobinemia şi care nu este corectabilă prin administrarea de oxigen : este vorba de cefalee intensă, greţuri, vărsături, senzaţia de uscăciune a faringelui, confuzie, ataxie, vertije, ţiuituri în urechi, stare de slăbiciune, dezorientare, somnolenţă, letargie, comă. Convulsiile sînt rare. Anilina şi metaboliţii ei irită căile urinare şi în special vezica urinară, provocînd micţiuni dureroase şi hematurie. În cazurile severe, apar : tulburări cardiovasculare (aritmii, tulburări de conducere, insuficienţă cardiacă, şoc), semne de insuficienţă respiratorie pulmonară, hemoglobinurie şi methemoglobinurie, însoţite de oligurie şi insuficienţă renală acută. Unii bolnavi prezintă mialgii. Urinele sînt de regulă închise la culoare. Moartea se produce de obicei prin stare de şoc.

*Tratamentul.* În intoxicaţia prin contactul toxicului cu pielea, se îndepărtează îmbrăcămintea şi se spală tegumentele, inclusiv părul şi un-

Scanned with OKEN Scanner

ghiile, cu apă caldă şi săpun. În cele mai multe cazuri, simptomatologia dispare după 48—72 de ore. Chiar în intoxicaţiile prin inhalaţie, se scoate îmbrăcămintea, deoarece aceasta este îmbibată cu vapori de anilină. În intoxicaţia prin ingestie, se efectuează spălătura gastrică, de preferinţă cu soluţie de permanganat de potasiu 1 : 10 000, după care se administrează un purgativ salin pe sonda gastrică (p. 105). Se aplică diureza forţată (p. 106). Cînd methemoglobinemia determină apariţia semnelor clinice alarmante, se administrează albastru de metilen intravenos (p. 94) sau Helthion (p. 94). Deşi oxigenul are un efect slab, el trebuie totuşi administrat pe sondă nazofaringiană (p. 145), oxigenoterapia hiperbară fiind contraindicată. În cazurile severe, se instituie măsurile terapeutice care se adresează comei (p. 175), convulsiilor (p. 180), aritmiilor (p. 154), şocului (p. 155) şi insuficienţei renale acute (p. 217). Tot în cazurile severe de intoxicaţie acută sistemică, grăbirea eliminării toxicului se poate face prin hemodializă (p. 111). Transfuziile de sînge total sau cu hematii spălate şi suspendate în ser fiziologic pot fi utile, în cazurile severe de methemoglobinemie şi anemie hemolitică.

## Bibliografie


AKSOY, M. şi colab. — *Brit. J. indust. Med.*, 1971, 28, 296.

BERAL, E., ZAPAN, M. — Chimie organică, Edit. tehnică, Bucureşti, 1973.

BOTTA, A. şi colab. — *Arch. Mal. prof.*, 1976, *37*, *12*, 867.

DREISBACH, R. H. — Handbook of Poisoning, ed. a VII-a, Blacwell and Mott Ltd., Oxford, 1971.

FORNI, A., MOREO, L. — *Europ. J. Cancer*, 1967, 3, 251.

GRIGOR, W. G. şi colab. — *Med. J. Aust.*, 1966, 2, 1 229.

GRZYBEK, H. şi colab. — *Acta histochem. (Jena)*, 1976, 55, 60.

HARLEY, J. D., CELERMAJER, J. M. — *Lancet*, 1970, 2, 1 223.

JONEK, J. şi colab. — *Arch. Mal. prof.*, 1971, 32, *9*, 517.

KAMINSKA, O., LATKOWSKA, H. — *Citologie*, 1973, 2, 123.

KAMINSKA, O. şi colab. — *Acta histochem. (Jena)*, 1978, 62, *2*, 209.

KAMINSKI, A. şi colab. — *Acta med. pol.*, 1971, 2, 241.

MICU, D., POGĂCEANU, P. — *Stud. cercet. Med. intern.*, 1971, 12, 3.

MORLEY, R. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1970, 3, 442.

REMMER, H. — *Amer. J. Med.*, 1970, 5, 617.

SNYDER, R. şi colab. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1967, 11, 346.

SPECK, B. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1966, 96, 1 274.

ŢURCANU, P. — Medicina muncii, Instit. de medicină, Timişoara, 1978.

VISKOCIL, V. — *Prakt. Lék. Praha)*, 1957, 9, 324.

WIBERG, G. S. şi colab. — *Canad. med. Ass. J.*, 1978, 119, 997.

WITMER, CH. şi colab. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1973, 3, 398.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAȚIA ACUTĂ CU SOLVENȚI CLORAȚI, BROMURA DE METIL ȘI CLORURA DE METIL

## Solvenții clorați

Solvenții clorați (tabelul 22—1) sînt hidrocarburi clorurate, care au proprietăți toxicologice foarte asemănătoare. Astfel, marea lor afinitate pentru lipide explică simptomatologia neurologică comună tuturor intoxicațiilor pe care le provoacă. În afară de acțiunea deprimantă asupra sistemului nervos central, solvenții clorați și îndeosebi tetraclorura de carbon și tricloretilena, provoacă leziuni și în alte organe, printre care rinichiul, ficatul, miocardul și alte țesuturi și organe.

*Tabelul 22—1*

**Principalii solvenți clorați**

| | |
|---|---|
| 1 — Dicloroetanul | 4 — Tetraclorura de carbon |
| 2 — Tetracloroetanul | 5 — Tricloroetanul |
| 3 — Tetracloroetilena | 6 — Tricloroetilena |

**Tetraclorura de carbon** ($CCl_4$) este un lichid incolor, neinflamabil, foarte slab solubil în apă (1 : 2 000). Este foarte solubilă în diferiți solvenți organici și se amestecă cu grăsimile în orice proporție. Emite vapori la temperatura obișnuită, datorită volatilității ei mari. Greutatea vaporilor de tetraclorură de carbon este de cinci ori mai mare decît a aerului. În contact cu flacăra sau cu suprafețele metalice fierbinți, vaporii de tetraclorură de carbon se descompun, formînd fosgen, acid clorhidric și oxid de carbon. Tetraclorura de carbon se folosește ca solvent organic pentru uleiuri, clor, cauciuc și materiale plastice, ca agent degresor, fumigant, lichid extinctor și la fabricarea refrigerenților, precum și în alte scopuri. CMA = 100 mg/mc, iar concentrația medie este de 50 mg/mc.

*Metabolism, toxicitate.* Tetraclorura de carbon se absoarbe pe cale pulmonară, digestivă și transcutanată. Absorbția digestivă, accidentală sau voluntară, este intensificată de prezența grăsimilor alimentare și alcoolului etilic în tubul digestiv. După absorbție, toxicul se distribuie în următoarele organe, în ordinea concentrației descrescînde : țesutul adipos, ficatul, creierul, măduva osoasă și rinichiul. După 6 ore de la intoxicație, 50—60% din toxic se elimină pe cale pulmonară și numai o cantitate minimă, neglijabilă, trece în urină. Restul se elimină lent, ca atare, prin plămîni, într-un interval de timp considerabil (75 de zile, în experimentul pe maimuță), și prin

urină, sub formă de metaboliți ca uree, carbonat și un metabolit conjugat neidentificat. Principalele acțiuni toxice ale tetraclorurii de carbon constau în deprimarea nervoasă centrală și în necroza celulară hepatică și renală. Oricare dintre aceste leziuni pot determina moartea bolnavului, dar nu întotdeauna evoluția este fatală, vindecarea completă nefiind rară. Uneori, decesul se produce prin fibrilație ventriculară sau stop cardiac. Toxicitatea tetraclorurii de carbon este potențată de alcoolul izopropilic, așa cum au arătat unele observații recente (Folland și colab., 1976). Acetona, unul din metaboliții alcoolului izopropilic, este principalul potențator al toxicității tetraclorurii de carbon. Dintre factorii protectori studiați în condiții experimentale, este de reținut seleniul, care, introdus în hrana animalelor în proporție de numai 5 micrograme pentru 100 g alimente, oferă protecție față de acțiunea toxică a tetraclorurii de carbon (Izvoranu, 1969). Leziunile nervoase cele mai reprezentative se produc în intoxicațiile acute prin inhalare (Luse și Wood, 1967 ; Korenke și Pribilla, 1969). De regulă, leziunile și simptomele nervoase predomină în intoxicația prin inhalare, iar cele renale și hepatice, în intoxicația prin ingestie (Guild și colab., 1958). Este important de reținut faptul că deprimarea funcției nervoase și starea comatoasă se pot instala independent de orice leziune viscerală, după cum insuficiența renală acută prin necroză tubulară se poate produce în afara oricărei manifestări nervoase dată de intoxicația cu tetraclorură de carbon. Principala leziune hepatică este reprezentată de necroza celulelor hepatice, în special a celor din porțiunea centrală a fiecărui lobul, la care se adaugă infiltrarea grasă. Leziunile hepatocelulare încep să se dezvolte imediat după ingestia unei cantități minime, de numai 5—10 ml de tetraclorură de carbon. Modificarea celulară inițială privește reticulul endoplasmatic, care este lezat în numai 30 min. de la ingestia toxicului, în timp ce mitocondriile sînt atacate abia după cîteva ore. Acțiunea toxică asupra mitocondriilor constă în primul rînd în dezorganizarea activității sistemelor enzimatice, în special a celor care participă la ciclul Krebs. Agresiunea asupra reticulului endoplasmatic și microzomilor determină inhibiția biosintezei proteice, incriminată în determinismul degenerescenței grase. Studii experimentale au arătat că în interval de 2 ore de la producerea intoxicației, ritmul biosintezei proteice hepatocelulare scade foarte mult. Ca urmare, grăsimile sintetizate în ficat nu mai sînt cuplate cu proteinele și eliberate în circulație sub formă de lipoproteine, ci se depun în celulele hepatice, fenomen care explică steatoza hepatică din intoxicația cu tetraclorură de carbon. Urmează apoi leziunile histopatologice decelabile microscopic. Întîi apar intumescența și degenerescența hidropică a celulelor hepatice centrolobulare, modificări urmate de necroza și degenerescența grăsoasă difuză a parenchimului centrolobular, cu alterarea rețelei de reticulină, și la scurt timp, de hemoragie și infiltrat leucocitar. Localizarea centrolobulară a leziunilor nu este efectul ischemiei, ci efectul direct al toxicului asupra acestei regiuni, după cum au dovedit-o studiile autoradiografice, care au arătat că tetraclorura de carbon este repede captată de citoplasma și nucleii celulelor centrolobulare. Zonele

Scanned with OKEN Scanner

periferice ale lobulilor hepatici sînt mult mai puțin afectate. Regenerarea parenchimului hepatic începe în aproximativ a treia zi și este completă în două săptămîni și jumătate. În același timp cu leziunile hepatice, se dezvoltă și leziunile renale, care constau în esență în degenerescența grasă și necroza epiteliului tubular, cu tendință extensivă. Deși leziunile hepatice apar primele, leziunile renale sînt mult mai importante, iar simptomatologia clinică determinată de ele este mult mai expresivă (New și colab., 1962 ; Alston, 1970). În intoxicația acută cu tetraclorură de carbon, au fost puse în evidență leziuni și în alte țesuturi și organe : necroză hemoragică a corticalei glandelor suprarenale (Dvorackova, 1963), pancreatită acută (Dume și colab., 1969), nevrită optică (Smith, 1950), eozinofilie periferică și creșterea eozinofilelor din pulpa splenică.

*Simptome și semne.* Intoxicația acută cu tetraclorură de carbon produce simptome și semne nervoase, digestive, hepatice și renale, care constituie expresia clinică a principalelor leziuni viscerale, ce se produc indiferent de calea de pătrundere a toxicului în organism. În desfășurarea lui, tabloul clinic are cîteva particularități cu implicații diagnostice și terapeutice : prezența unei faze de latență, care durează de la cîteva ore la cîteva zile de la expunerea la toxic și pînă la apariția primelor simptome și semne ; apariția, întîi, a tulburărilor nervoase și gastrointestinale, urmate de cele hepatice și renale, despărțite între ele printr-o perioadă de ameliorare de cîteva zile. În intoxicația acută prin expunere la doze mici sau prin expunere scurtă, bolnavul prezintă semne de iritație a globilor oculari, fenomene vertiginoase și cefalee. În intoxicațiile acute masive, tulburările neuropsihice se intrică cu cele digestive și, eventual, pulmonare : grețuri, vărsături, dureri abdominale severe, care pot simula abdomenul acut (Kirkpatrick și Sutherland, 1956) ; diaree și chiar hemoragii digestive (în intoxicația prin ingestie) ; cefalee, amețeli, confuzie, somnolență, tulburări de vedere, convulsii, comă și deces prin stop respirator sau cardiac (fibrilație ventriculară) ; tuse și semne de iritație bronhopulmonară. Dacă bolnavul nu sucombă, fenomenele nervoase se remit și urmează o perioadă de ameliorare de 6—10 zile sau chiar mai îndelungată, după care se instalează simptomatologia hepato-renală. Insuficiența hepato-renală survine și în intoxicațiile prin inhalare, în care simptomatologia descrisă anterior poate lipsi complet, bolnavii amintindu-și că au inhalat toxicul numai după un interogatoriu bine condus de către medic (Berg și Fischer, 1976). Insuficiența hepato-renală debutează insidios, cu astenie, senzație de greață, tulburări intestinale, temperatură normală sau ușoară stare subfebrilă, subicter și, eventual, epistaxis. Pe măsură ce subicterul se accentuează, examenul clinic obiectiv pune în evidență o hepatomegalie dureroasă, iar probele de laborator, un sindrom de citoliză hepatică : creșterea transaminazelor serice, pozitivarea testelor de disproteinemie, scăderea protrombinei în sînge etc. Cînd hipoprotrombinemia este marcată, bolnavul poate prezenta și un sindrom hemoragipar. Simptomele și semnele care semnalează prezența leziunilor renale apar concomitent cu cele de citoliză hepatică. Debutul lor este marcat prin

Scanned with OKEN Scanner

albuminurie, cilindrurie și hematurie microscopică. Ulterior, se constituie tabloul de necroză tubulară acută, cu oligurie sau chiar anurie, hiperazotemie și, în cazurile cu evoluție severă, acidoză metabolică. Bolnavii prezintă frecvent edeme subcutanate și viscerale și uneori, edem pulmonar acut, precum și insuficiență cardiacă congestivă globală. Anuria durează 5—14 zile, rareori mai mult, necesitînd în unele cazuri hemodializă (Berg și Fischer, 1976). Evoluția și prognosticul intoxicației cu tetraclorură de carbon variază în raport de gradul de intoxicație și de starea anterioară a ficatului și rinichiului. Formele ușoare și medii se vindecă fără sechele. În formele severe, dacă nu survine moartea prin stop respirator, fibrilație ventriculară, insuficiență cardiacă acută sau insuficiență hepato-renală acută, evoluția poate fi benignă. Leziunile hepatice se pot vindeca complet, în cîteva săptămîni, dacă bolnavul nu este un alcoolic sau dacă nu suferă de hepatită cronică. Unul din bolnavii noștri, la care intoxicația a evoluat cu insuficiență hepato-renală și comă hepatică, s-a vindecat fără sechele, în șase săptămîni. În ceea ce privește funcția renală, capacitatea de concentrare a rinichiului poate rămîne deficitară timp de mai mulți ani (Berg și Fischer, 1976).

*Tratamentul.* În formele ușoare, provocate de intoxicația prin inhalare, bolnavul trebuie internat în spital și ținut sub observație timp de 7—10 zile, în așteptarea semnelor de hepatită acută toxică, care, după cum s-a arătat, apar după o perioadă de falsă vindecare. În timpul supravegherii medicale, se asigură bolnavului un regim dietetic echilibrat și repaus la pat. În formele ușoare, provocate de intoxicația prin ingestie, se practică spălătura gastrică (p. 101) cu soluție clorurosodică 9 g‰, după care se introduce un purgativ salin (20—30 g de sulfat de sodiu sau de magneziu în 200 ml apă). Bolnavul este internat în spital pentru supraveghere medicală, regim dietetic și repaus la pat. În formele severe, se instituie pe loc, după scoaterea din mediul toxic și îndepărtarea veșmintelor contaminate, respirația artificială cu un dispozitiv acționat manual și oxigenoterapie pe sondă nazofaringiană sau pe mască, cu un debit de 10—12 litri/min., după care bolnavul este internat în spital. Pentru protecția viscerală împotriva acțiunii toxice a tetraclorurii de carbon, unii autori recomandă administrarea de tocoferol acetat (vitamina E), în doze de 300—600 mg/zi (3—6 capsule a 100 mg), pe cale orală sau 1—2 fiole a 300 mg, pe cale intramusculară. În formele comatoase, se aplică hiperventilația cu 15—20 litri/min., prin intermediul ventilației mecanice, care crește eliminarea toxicului pe cale pulmonară, reducînd durata comei și gravitatea leziunilor viscerale. De la caz la caz, se tratează intensiv : insuficiența hepatică acută (p. 198), insuficiența renală acută (p. 217), edemul pulmonar acut lezional (p. 123), convulsiile (p. 180). Înainte de instalarea insuficienței renale, se încearcă tratamentul preventiv cu furosemid și manitol (p. 217). Pentru evitarea fibrilației ventriculare nu se folosesc, în scopul redresării tensiunii arteriale, aminele simpaticomimetice (epinefrină, efedrină etc.).

**Dicloretanul** se prezintă sub forma a doi izomeri asimetrici, și anume : 1,1-dicloroetanul ($CH_3—CHCl_2$) și

1,2-dicloroetanul ($ClCH_2—CH_2Cl$). Dicloroetanul este un lichid uleios, incolor, cu miros plăcut. Este folosit în mod curent ca solvent. CMA pentru 1,1-dicloroetan este de 150 mg/mc, iar concentrația medie, de 100 mg/mc. CMA pentru 1,2-dicloroetan este de 100 mg/mc, iar concentrația medie este de 50 mg/mc.

*Toxicitate.* Dicloroetanul este un toxic sistemic. Doza orală letală este de 20—60 ml. Toxicul se absoarbe și prin piele. Dicloroetanul provoacă leziuni la nivelul sistemului nervos central, ficatului, rinichiului și miocardului. S-a constatat că izomerul 1,2-dicloroetan sau diclorura de etilen este mai toxic decît izomerul său 1,1-dicloroetan. Diclorura de etilen deprimă și lezează aproape toate celulele, dar în special pe cele ale sistemului nervos central, ficatului, rinichiului și miocardului. Examenul necroptic, în cazurile fatale, a pus în evidență : edem cerebral cu congestia vaselor intracerebrale ; edem hemoragic și congestie vasculară în plămîni, miocard și splină ; degenerescența grăsoasă a ficatului ; congestie, edem și leziuni tubulare la nivelul rinichiului, ca și alte leziuni nespecifice.

*Simptome și semne.* În intoxicația prin inhalare de vapori de dicloroetan, simptomatologia constă din iritația conjunctivelor și ușoară narcoză cu stare ebrioasă. Au fost totuși comunicate cazuri cu evoluție fatală, cînd expunerea la vapori de diclorotean a fost masivă. În intoxicația prin ingestie de doze letale, simptomatologia se instalează destul de rapid și constă din tulburări neurosenzoriale și psihice, gastrointestinale, cardiovasculare și hepatorenale. La scurt timp după ingestia toxicului, bolnavul prezintă mers ebrios și stare de obnubilare, urmate de grețuri, vărsături, epigastralgii și uneori, diaree. Apar apoi dispneea, cianoza și somnolența. În acest stadiu, își pot face apariția simptomele și semnele care traduc hepatita acută toxică, necroza tubulară acută toxică și miocardita acută toxică, însoțite sau nu de stare de șoc. În unele cazuri, predomină fenomenele neurologice și psihice. Bolnavii prezintă ataxie de tip cerebelos, mioclonii și mișcări fasciculare ale musculaturii membrelor, tulburări de vorbire, convulsii și comă. Uneori, ei prezintă tulburări vegetative, îndeosebi tulburări vasomotorii, exteriorizate prin culoarea roșie aprinsă a feței, gîtului, unghiilor, ca și prin cianoza buzelor. Bolnavii mai prezintă tulburări senzoriale, ca vîjîieli în urechi și scăderea acuității vizuale, la care se adaugă midriază și hiperemia papilelor nervilor optici, decelabilă la examenul fundului de ochi. Izomerul 1,2-dicloroetan produce o simptomatologie în care predomină coma, edemul pulmonar și insuficiența renală acută. Simptomele inițiale constau din cianoză, hipotensiune arterială, vărsături, diaree, colaps și comă. Dacă expunerea la toxic se prelungește, apare edemul pulmonar acut. Dacă moartea nu se produce imediat, bolnavul poate intra într-un interval liber, în care simptomele se remit pentru o perioadă scurtă de timp, de 24—48 de ore, după care urmează icterul, oliguria și anuria, semne ale insuficienței hepato-renale.

*Tratamentul* este identic cu cel din intoxicația cu tetraclorură de carbon. După scoaterea bolnavului din mediul toxic, se administrează imediat oxigen, iar dacă respirația este deprimată, se aplică respirația artificială. Se îndepărtează hainele

Scanned with OKEN Scanner

contaminate şi se spală tegumentele cu cantităţi mari de apă. În cazul contaminării conjunctivelor, se spală sacul conjunctival sub jet de apă, cel puţin 15 min. În cazurile de ingestie de dicloroetan, se aplică spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat, după care se introduce pe sonda gastrică un purgativ salin. Bolnavii trebuie internaţi şi supravegheaţi îndeaproape, dată fiind toxicitatea pluriviscerală a dicloroetanului. În cazurile uşoare, se continuă oxigenoterapia şi se hidratează bolnavul cu soluţie glucozată 5% şi ser fiziologic, în doză de cîte 1 000 ml din fiecare. În formele severe, se tratează intens insuficienţa respiratorie acută (p. 142), şocul (p. 155), insuficienţa hepatică acută (p. 198), insuficienţa renală acută (p. 217), edemul pulmonar (p. 127), precum şi complicaţiile infecţioase etc.

**Tricloroetanul** se prezintă sub forma a doi izomeri, din care numai unul are importanţă toxicologică deosebită, şi anume 1,1,1-tricloroetanul sau metilcloroformul ($CH_3Cl_3$). Metilcloroformul este un lichid incolor, cu miros asemănător celui de cloroform, uşor solubil în apă, solubil în alcool etilic, eter etilic, bisulfură de carbon şi tetraclorură de carbon. Se foloseşte ca solvent. CMA = 1 500 mg/mc, iar concentraţia medie este de 1 000 mg/mc.

*Toxicitate.* Doza letală de metilcloroform este de aproximativ 5 ml, fie că aceasta se absoarbe pe cale inhalatorie, fie pe cale digestivă. După absorbţie, o mare parte din metilcloroform se elimină netransformată prin plămîni. O mică parte este metabolizată la $CO_2$, iar o altă parte este eliminată prin urină, sub forma unui metabolit glucuronoconjugat. Metilcloroformul este unul dintre solvenţii organici cu grad mic de toxicitate. Principalul efect toxic al tricloroetanului se exercită asupra sistemului nervos central, pe care-l deprimă. Leziunile renale şi hepatice sînt minime. În experimentul pe cobai, numai expunerea prelungită la tricloroetan produce helungită la tricloroetan produce hepatita acută toxică reversibilă. Într-un caz fatal, în care intoxicaţia a fost consecinţa expunerii la toxic în concentraţie mare (60 000 ppm), examenul necroptic a pus în evidenţă leziuni cu caracter de peteşii hemoragice, îndeosebi în plămîni şi creier.

*Simptome şi semne.* Simptomatologia, esenţialmente nervoasă, este proporţională cu doza de toxic absorbită şi constă îndeosebi în manifestări de narcoză. Astfel, expunerea la o concentraţie de 900—1 000 ppm produce o discretă iritaţie şi o discretă dar promptă tulburare în coordonarea mişcărilor. La doze mai mari decît concentraţia amintită, apar simptome şi semne mai pronunţate : ameţeală, greţuri, slăbiciune musculară, leşin, comă cu deprimare respiratorie şi colaps. Simptomatologia clinică provocată de 1,1,2-tricloroetanul sau triclorura de vinil ($Cl_2CH—CH_2Cl$) este asemănătoare cu cea provocată de izomerul 1,1,1-tricloroetanul. Toxicitatea triclorurii de vinil este însă de cîteva ori mai mare.

*Tratamentul.* Nu există tratament specific pentru intoxicaţia cu tricloroetan. În formele uşoare, scoaterea bolnavului din mediul toxic, administrarea de oxigen şi tratamentul simptomatic sînt suficiente pentru vindecarea bolnavului. În formele severe, care evoluează cu comă şi deprimarea centrului respirator, este necesară respiraţia artificială, respectiv, ventilaţia meca-

Scanned with OKEN Scanner

nică, prin intermediul căreia se elimină pe cale pulmonară o mare parte din toxic. În formele severe, care evoluează cu hipotensiune arterială și șoc, epinefrina, ca și alte vasopresoare simpaticomimetice, sînt contraindicate din cauza riscului fibrilației ventriculare. Dealtfel, acest risc se întîlnește și în cazul altor solvenți cloraţi.

**Tetracloroetanul.** Izomerul 1,1,2,2-tetracloroetanul, numit și tetraclorura de acetilenă, este un lichid incolor, cu gust dulceag, cu miros asemănător celui de cloroform și ușor sufocant. Este foarte puțin solubil în apă și complet miscibil cu solvenții organici. Vaporii de tetracloroetan sînt mai grei decît aerul. Este folosit ca solvent. CMA = 30 mg/mc, iar concentrația medie = 20 mg/mc.

*Toxicitate.* Tetracloroetanul este cel mai toxic dintre solvenții cloraţi și hidrocarburile clorate. Astfel, o doză orală de 5—10 g poate fi fatală. Tricloroetanul se absoarbe pe toate căile : transcutanată, pulmonară și digestivă. Tetracloroetanul este un puternic narcotic și un toxic hepatic și renal. Leziunile detectate în cazurile fatale constau în atrofie galbenă acută a ficatului, iar dacă moartea s-a produs imediat, acestea sînt reprezentate de congestia plămînilor, rinichilor, creierului și tractului gastrointestinal. În intoxicația prin ingestie, se produc leziuni ale mucoasei digestive și leziuni cu potențial evolutiv cirogen.

*Simptome și semne.* În intoxicația prin inhalare și mai ales după inhalări repetate, bolnavii prezintă cefalee, tremurături, parestezii, abolirea reflexelor rotuliene, semne de polinevrită, icter și tulburări sanguine precoce cu mononucleoză. Expunerea la concentrații mari produce simptome și semne de deprimare nervoasă centrală pînă la comă. Ingestia de doze mari de tetracloroetan provoacă, după 2—3 ore, instalarea unei come profunde cu abolirea reflexelor corneene, respirație stertoroasă, hipotensiune arterială, apoi șoc toxic și moarte după 10—15 ore de evoluție. Ingestia de doze moderate provoacă, după 2—3 zile de evoluție, icterul hepato-celular, însoțit de vărsături, dureri abdominale, tulburări neurologice (delir, convulsii) și sindrom hemoragic difuz. Evoluția hepatitei acute toxice poate determina decesul. În unele cazuri, apar semne de necroză tubulară acută, cu insuficiență renală acută. În faza inițială a intoxicației prin inhalare tetracloretanul provoacă de asemenea iritația mucoasei conjunctivale și a căilor aeriene superioare.

*Tratamentul* este identic cu cel din intoxicația acută cu tetraclorură de carbon : spălătură gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat, reechilibrare respiratorie (p. 142), reechilibrare circulatorie (p. 149), tratamentul hepatitei acute toxice (p. 198) și al necrozei tubulare acute (p. 217) etc.

**Tricloroetilena** sau tricloroetena ($CHCl{=}CCl_2$) este un lichid incolor, cu miros ușor aromatic, asemănător cu cel al cloroformului. Este insolubilă în apă, dar miscibilă cu cei mai mulți solvenți organici. Tricloroetilena este volatilă la temperatura obișnuită, puțin stabilă la aer și lumină, descompunîndu-se la cald, cu formare de acid clorhidric, bioxid de carbon, fosgen și diclorometan. Datorită proprietăților ei de solvent, se folosește ca degresant, la curățirea diferitelor piese metalice, la cu-

Scanned with OKEN Scanner

răţirea uscată a hainelor, blănurilor, ţesăturilor, pieilor şi echipamentelor de protecţie. Fiind un foarte bun solvent pentru grăsimi, se foloseşte în procesul de extracţie a uleiurilor din fructele oleaginoase, a cleiurilor, nicotinei etc. (Ţurcanu, 1978). Tricloroetilena se mai foloseşte şi ca materie primă în industrie. Utilizarea largă a acestui solvent clorat explică numărul mare de intoxicaţii acute, accidentale şi voluntare, prin inhalare şi ingestie. Au fost semnalate şi cazuri de toxicomanie, prin inhalare de tricloroetilenă (Ikeda şi colab., 1971). CMA = 300 mg/mc, iar concentraţia medie este de 200 mg/mc.

*Metabolism, toxicitate.* Tricloroetilena pătrunde în organism pe cale transcutanată, pulmonară şi digestivă. Calea pulmonară, prin inhalaţie, este calea majoră de pătrundere a toxicului în organism, calea transcutanată fiind neglijabilă (Smith, 1966). Tricloroetilena pătrunde pe cale digestivă numai în intoxicaţiile accidentale. În cursul inhalaţiei de vapori de tricloroetilenă, 60—70% din substanţă trece în sînge şi este reţinută de organele bogate în lipide : ţesutul grăsos, creierul, măduva osoasă, suprarenalele, ficatul şi rinichiul (Pebay-Peyroula, 1969 ; Auzépy şi colab., 1979). Această fixare tisulară rapidă în organele bogate în lipide explică de ce biotransformarea şi eliminarea tricloroetilenei sînt prelungite. Indiferent de calea de absorbţie, 80% din cantitatea de tricloroetilenă este metabolizată în microzomii hepatici şi în hematii (Bartonicek, 1962), iar restul de 20% este eliminată pe cale pulmonară, excreţia pe cale renală fiind neglijabilă. Biotransformarea tricloroetilenei constă în transformarea toxicului în tricloroetanol, acid monocloracetic şi acid tricloracetic, prin reacţii de oxidare şi reducere, în prezenţa NADPH. Dintre cei patru metaboliţi, tricloroetanolul este cel mai toxic, avînd un important efect narcotic. După glucuronoconjugare, tricloretanolul se elimină pe cale urinară în cantităţi maxime în primele 24 de ore, apoi treptat, în 10—12 zile. Acidul tricloroacetic, metabolit mult mai puţin toxic, se fixează pe proteinele tisulare şi plasmatice, eliminîndu-se lent, pe cale urinară (Smith, 1966). S-a demonstrat că aşa-numitele substanţe inductoare enzimatice pot modifica metabolismul tricloroetilenei, crescîndu-i toxicitatea (Kimmerle şi Eben, 1973 ; Moslen şi colab., 1977). Este cazul fenobarbitalului şi al altor medicamente, care trebuie evitate în cursul intoxicaţiei cu tricloroetilenă. Ingestia de cantităţi mari de tricloroetilenă produce, ca efect toxic principal, deprimarea sistemului nervos central. Tricloroetilena mai produce leziuni şi în alte organe şi ţesuturi, printre care miocardul, ficatul şi rinichii. Examenul necroptic, în cazurile fatale, evidenţiază leziuni degenerative miocardice, central-nervoase, hepatice şi tubulo-renale şi, mai rar, edem pulmonar. În intoxicaţia severă, moartea se produce prin insuficienţă respiratorie şi circulatorie. Toxicul traversează bariera placentară, deci comportă un mare risc pentru făt (Helliwell şi Hutton, 1950 ; Laham, 1970).

*Simptome şi semne.* Intoxicaţia acută cu tricloroetilenă produce simptome şi semne nervoase, respiratorii, cardiovasculare, digestive şi hepatorenale. Manifestările nervoase sînt de prim ordin (Lloyd, 1975). Ele privesc atît sistemul nervos central

Scanned with OKEN Scanner

(tulburări vizuale, confuzie mintală, tulburări în coordonarea mișcărilor, comă), cît și sistemul nervos periferic (nevrita trigeminală, nevrita optică, nevrita sciatică etc.). Manifestările nervoase sînt strict legate de doza de toxic absorbită (Auzépy și colab., 1979). Dozele mici produc obnubilare și o stare pseudoebrioasă. Dozele moderate produc, în stadiile avansate ale intoxicației, comă calmă, mai mult sau mai puțin profundă și de scurtă durată (sub 48 de ore). Unele dintre semnele respiratorii sînt legate de starea comatoasă. Bolnavul, de regulă polipneic, prezintă uneori încărcare traheobronșică și cianoză. Se pare că tricloroetilena provoacă prin ea însăși hipersecreție bronșică (Canfora și colab., 1976). Edemul pulmonar acut survine mai rar în intoxicațiile prin ingestie, iar în cele prin inhalare pare să fie determinat de fosgenul care ia naștere la locul de muncă, prin descompunerea termică a vaporilor de tricloroetilenă (Spolyar și colab., 1951). Manifestările cardiovasculare sînt de două categorii : șocul și tulburările de ritm. În intoxicațiile prin ingestia unei cantități mai mari de 50 ml de tricloroetilenă, manifestările cardiace pot surveni după mai multe ore sau zile de la absorbția toxicului (Huff, 1971) ; de aici decurge și necesitatea de a supraveghea bolnavul cu atenție. Șocul toxic care însoțește coma profundă are gravitate excepțională, prin consecințele sale viscerale și prin restricțiile pe care le impune, cu privire la administrarea de amine vasopresoare (în special de adrenalină). Tulburările de ritm, incomparabil mai frecvente decît șocul toxic, sînt fie de tipul hiperexcitabilității cardiace (tahicardie joncțională, fibrilație sau *flutter* atrial, extrasistole joncționale sau ventriculare, salve de extrasistole ventriculare polimorfe care preced fibrilația ventriculară), fie sub forma unei bradicardii sinusale, probabil de origine vagală (Dumortier și colab., 1967). Aritmiile cardiace sînt precipitate de revărsarea de catecolamine endogene în timpul hipercapniei, determinate de încărcarea traheobronșică sau induse iatrogen, prin administrarea intempestivă de amine vasopresoare pentru redresarea tensiunii arteriale sau deșocare. Bass (1970) a descris sub numele de „sudden sniffing death syndrome" moartea subită, survenită în intoxicația acută cu tricloroetilenă, în care fenomenele se petrec în următoarea succesiune : inhalarea toxicului este urmată de o perioadă de hiperactivitate sau de *stress* emoțional și apoi de moarte subită, caracterizată prin absența oricărei leziuni anatomice, la autopsie. Acest sindrom este atribuit unei aritmii cardiace ventriculare, efect al tricloroetilenei asupra miocardului, care devine foarte sensibil la catecolaminele endogene. Efectul direct al tricloroetilenei asupra miocardului, ca și cel de sensibilizare la catecolamine nu sînt suficient lămurite pînă la ora actuală. Tulburările digestive care apar după ingestia de tricloroetilenă se manifestă prin vărsături și dureri epigastrice violente. În rare cazuri, se produc hemoragii digestive, apărare abdominală, ileus și chiar ulcer perforat (Auzépy și colab., 1979). Tulburările hepatorenale sînt în general discrete, exteriorizate prin subicter și hematurie microscopică. Hepato-nefrita acută clasică este atribuită mai degrabă impurităților pe care le conține tricloroetilena absorbită (Baerg și Kimberg, 1970 ; Clearfield, 1970). În practică, rareori se



Scanned with OKEN Scanner

poate dezvolta o hepato-nefrită acută (Stewart şi colab., 1970), dar acest diagnostic nu poate fi pus pe seama tricloroetilenei decît după ce se elimină existenţa unei tare organice hepatorenale şi a intervenţiei, în determinismul intoxicaţiei, a unui alt solvent organic, ca tetraclorura de carbon. Tricloroetilena mai provoacă leziuni cutanate de tipul dermitelor eczematiforme şi al arsurilor cu flictene, dar numai după contactul prelungit al toxicului cu pielea. Evoluţia intoxicaţiei acute cu cloroetilenă depinde de forma clinică, care, la rîndul ei, este în funcţie de durata expunerii şi concentraţia tricloroetilenei în atmosferă, ca şi de cantitatea de toxic ingerată. În formele uşoare, bolnavul prezintă cefalee, somnolenţă marcată, slăbiciune, zgomote în urechi, stare ebrioasă, greaţă, vărsături şi semne de iritaţie moderată a mucoaselor conjunctivale (lăcrimare) şi căilor aeriene (tuse). Simptomele şi semnele se remit după mai multe ore, după ce bolnavul părăseşte mediul toxic. În formele medii, bolnavul poate intra în comă destul de repede, recăpătîndu-şi starea de conştienţă după mai multe ore, fără sechele. În rare cazuri, persistă pentru o perioadă de timp unele tulburări vegetative şi de atingere cerebrală difuză. În formele severe, care survin după expunerea masivă la tricloroetilenă, tabloul clinic este dominat de narcoză, stare comatoasă rapid instalată, şoc toxic, diaree sanguinolentă şi semne de hepato-nefrită acută toxică. În aceste forme, evoluţia poate fi fatală. Mortalitatea în intoxicaţia acută cu tricloroetilenă este de cca 10% (Pebay-Peyroula, 1969).

*Tratamentul* este acelaşi cu cel din intoxicaţia cu tetraclorură de carbon. În intoxicaţia prin ingestie, se practică spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat, după care se administrează 150 ml de ulei de parafină, la adult, şi 30 ml/kg, la copil. Laptele este contraindicat, deoarece favorizează absorbţia toxicului. În primele ore de la intoxicaţie, grăbirea eliminării toxicului pe cale pulmonară este una din metodele terapeutice salvatoare. Se aplică ventilaţia mecanică, cu 50% oxigen şi cu un debit de 20 litri/min. (Pebay-Peyroula şi Nicoise, 1970). Metoda nu este eficace dacă se aplică după 72 de ore, cînd toxicul se elimină pe cale pulmonară în cantităţi neglijabile. Diureza osmotică (p. 106) este indicată pentru eliminarea principalului metabolit al tricloroetilenei, care este excretat prin urină. Tratamentul intensiv al tulburărilor cardiovasculare necesită monitorizarea bolnavului în serviciile de reanimare şi terapie intensivă. Tulburările de ritm pot fi combătute prin administrarea de procainamidă, xilină şi beta-blocante, dar tratamentul cel mai eficace al acestora este stimularea endocavitară. Drogurile vasopresoare sînt absolut contraindicate, deoarece produc fibrilaţie ventriculară şi oprire cardiacă. Bolnavii agitaţi pot fi calmaţi prin administrarea intravenoasă de diazepam. Unii autori (Bartonicek şi Teisinger, 1962) recomandă ca antidoturi specifice administrarea de disulfiram, fructoză sau lactat de sodiu, care ar inhiba metabolismul tricloroetilenei. În formele severe, se tratează intensiv insuficienţa respiratorie acută (p. 142), insuficienţa cardiocirculatorie acută (p. 155), hepatita acută toxică (p. 198), nefropatia acută toxică (p. 217) şi se instituie măsurile terapeutice complexe care se adresează comei

Scanned with OKEN Scanner

(p. 175). Prognosticul este în general bun.

**Tetracloroetilena** sau percloroetilena ($Cl_2C{=}CCl_2$) este un lichid incolor, neinflamabil, cu un discret miros de eter. Este aproape insolubilă în apă. Se evaporează ușor. Este miscibilă cu alcoolul, eterul, benzenul și alți solvenți organici. Are aceleași întrebuințări și riscuri de intoxicație ca și tricloroetilena. CMA = 500 mg/mc, iar concentrația medie = 400 mg/mc.

*Toxicitate.* Tetracloroetilena este mai puțin toxică decît tricloroetilena, tetraclorura de carbon și cloroformul. Acțiunea ei narcotică este însă de 2,8 ori mai mare decît a tetraclorurii de carbon. La om, intoxicațiile masive au produs hepatită acută toxică. Intoxicațiile se produc prin ingestie sau inhalație.

*Simptome și semne.* După ingestia sau inhalarea de doze toxice de percloretilenă, bolnavul prezintă stupor, amețeli, transpirații profuze, grețuri și vărsături. În formele severe, se instalează treptat coma, precedată de o perioadă de somnolență. Evoluția este în general favorabilă. Între simptomatologia clinică și concentrația toxicului în atmosferă există un paralelism. Astfel, la 200 ppm, toxicul provoacă o iritație oculară minimă și senzația de „cap greu". La 280 ppm, după 120 min. de expunere, apare iritația ochilor, senzația de amorțeală și constricție la nivelul gurii, ca și amețeală. Fenomenele amintite se instalează în 10 min. la 600 ppm și imediat, la 1 000 ppm. La 6 000 ppm, bolnavul intră în comă în cîteva minute, după care apar semne de edem pulmonar, hepatită acută toxică și leziuni nervoase centrale, uneori ireversibile.

*Tratamentul* este similar cu cel din intoxicația cu tricloroetilenă, fiind esențialmente simptomatic și de susținere.

## Bromura de metil și clorura de metil

Bromura de metil și clorura de metil sînt derivați halogenați ai metanului, care se folosesc ca agenți frigorifici, în diferite sinteze chimice și ca fumiganți. Prin liposolubilitatea lor, acești compuși pătrund cu ușurință în celule, unde fiind supuși hidrolizei, dau naștere alcoolului metilic și ionului de halogen.

**Bromura de metil.** Bromometanul sau bromura de metil ($CH_3Br$) este un gaz cu miros eteric, solubil în apă, alcool și cloroform. Se folosește ca agent refrigerant, în industria coloranților de anilină, ca fumigant, agent extinctor și în unele țări, ca ierbicid. CMA = 80 mg/mc, iar concentrația medie este de 50 mg/mc.

*Toxicitate.* Se consideră că bromura de metil este hidrolizată în alcool metilic și ionul brom, produși responsabili de fenomenele toxice, deși cantitatea de brom pusă în evidență în țesuturi este relativ mică (Drawneek și colab., 1964). Coma și convulsiile sînt cauzele imediate ale decesului din intoxicația acută cu bromură de metil (Longlei și Jones, 1965), în afară de cazurile în care expunerea masivă la toxic determină edemul pulmonar lezional (Prain și Smith, 1952). După episodul acut se poate constitui un sindrom neurologic organic central și periferic persistent (Greenberg, 1971), ca și tulburări psihice cu caracter depresiv (Hine, 1969). În intoxicațiile cu doze subletale, vinde-

Scanned with OKEN Scanner

carea completă este regula. Bromura de metil produce necroză tubulară acută (Prain și Smith, 1952) și o intensă inflamație vezicantă a pielii. Bromura de metil poate produce leziuni cerebrale, miocardice, pulmonare și ale glandelor suprarenale. În cazurile fatale, examenul histologic a pus în evidență în organele afectate prezența de alcool metilic, formaldehidă și săruri de brom. În creier se constată leziuni congestive acute, cu edem cerebral și degenerescență corticală. Congestia pulmonară poate fi absentă sau dimpotrivă, extremă, ca și necroza tubulară acută.

*Simptome și semne.* Expunerea la concentrații mici de bromură de metil, de numai 35 ppm, timp de 1—2 săptămîni, poate determina diminuarea apetitului, grețuri, vărsături, ameteli, tulburări vizuale, letargie și lipotimii. Inhalarea de bromură de metil în concentrații mari determină apariția convulsiilor, de regulă fără nici un semn de avertizare. În rare cazuri, convulsiile pot fi precedate de ameteli, slăbiciune musculară, tulburări în mers, cefalee, vărsături și delir. Convulsiile sînt urmate rapid de comă și edem pulmonar, cu cianoză accentuată. În asemenea cazuri, moartea poate surveni în primele 2—3 ore sau cel mult în 24 de ore. Bolnavii care supraviețuiesc convulsiilor pot prezenta leziuni cerebrale permanente. În intoxicațiile provocate de expuneri la doze subletale, convulsiile se pot instala după o perioadă de latență de 5—6 ore și pot evolua fără semne pulmonare. Examenul clinic pune în evidență predominanța semnelor cerebeloase și piramidale. Cazurile care evoluează cu edem pulmonar prezintă hipertermie pînă la 40°, polipnee pînă la 50/min., tahicardie sinusală peste 120/min., tulburări probabil de origine centrală. În alte cazuri cu evoluție severă, apar semnele hepatitei acute toxice și ale necrozei tubulare acute toxice, cu insuficiență renală.

*Tratamentul.* După scoaterea din mediul toxic, se îndepărtează îmbrăcămintea și încălțămintea și se spală tegumentele bolnavului cu soluție bicarbonatată 2—5%. Bolnavii care au inhalat bromură de metil în concentrații mari, trebuie internați în spital și ținuți în observație medicală timp de cel puțin 48 de ore, chiar dacă la internare nu au prezentat nici un simptom. De la caz la caz, se tratează intensiv convulsiile (p. 180), insuficiența respiratorie acută (p. 142), insuficiența cardiovasculară acută (p. 149), edemul pulmonar acut (p. 127), insuficiența hepatică (p. 198), insuficiența renală acută toxică (p. 217). În formele severe, se instituie de la început oxigenoterapia pe sondă nazofaringiană pe mască sau prin intermediul aparatelor de ventilație mecanică. Unii autori (Dreisbach, 1971) recomandă administrarea de dimercaptopropanol (p. 82), iar în cazurile de bronhospasm, care însoțește edemul pulmonar acut, administrarea de adrenalină subcutanat, în doză de 0,3 ml din soluția 1 : 1 000, repetată la nevoie.

**Clorura de metil.** Monoclormetanul sau clorura de metil ($CH_3Cl$) este un gaz incolor, solubil în apă, alcool etilic și foarte solubil în eter etilic. Se folosește ca lichid refrigerent în agregate frigorifice, ca solvent în industria cauciucului sintetic și la rafinarea petrolului, pentru extragerea uleiurilor, grăsimilor și rezinelor. CMA = 200 mg/mc ; concentrația medie = 100 mg/mc.

Scanned with OKEN Scanner

*Toxicitate.* Studiile pe animale au arătat că după inhalarea sau administrarea intraperitoneală de clorură de metil, se formează cantități mici de formaldehidă și alcool metilic (Subjbert, 1967). Dealtfel, unele simptome ale intoxicației cu clorură de metil sînt similare cu cele provocate de alcoolul metilic : existența unei perioade de latență, acidoza, tulburările vizuale, persistența vărsăturilor, durerile abdominale și confuzia mintală. Este posibilă o conversie a monoclormetanului în metanol, dar acțiunea toxică asupra sistemului nervos central este atribuită monoclormetanului însuși. Clorura de metil produce uneori decesul, prin edem pulmonar. Toxicitatea nervoasă se exprimă prin diferite tulburări, printre care convulsiile și coma. La om, clorura de metil poate produce hemoliza intravasculară acută (Mackie, 1961). În cazurile fatale, necropsia a pus în evidență congestia plămînilor, ficatului și rinichilor.

*Simptome și semne.* Simptomatologia intoxicației cu clorură de metil este foarte asemănătoare cu cea din intoxicația cu bromură de metil. În intoxicațiile ușoare, după o perioadă de latență, bolnavul prezintă obnubilare, tulburări auditive, ambliopie asemănătoare cu cea din intoxicația cu alcool metilic, strabism cu diplopie, tulburări de acomodare și ptoză palpebrală. În intoxicațiile cu gravitate medie, la simptomele și semnele amintite se adaugă grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree, tulburări care pot determina deshidratarea extracelulară a bolnavului, cu toate consecințele ei : hipotensiune arterială, oligurie etc. În unele cazuri, bolnavii prezintă simptome și semne de nefropatie acută toxică (oligurie, albuminurie, cilindrurie, microhematurie etc.) și de hepatită acută toxică (subicter, hipertransaminazemie, alterarea probelor funcționale hepatice etc.). Supraviețuitorii intoxicațiilor severe pot rămîne cu sechele care persistă multă vreme : nervozism, scăderea capacității de concentrare și a atenției și deficit secundar al memoriei, lipsă de inițiativă, apatie și alte tulburări neurologice.

*Tratamentul.* După scoaterea bolnavului din mediul toxic, se aplică tratamentul simptomatic și de susținere. Bolnavii trebuie internați și supravegheați cel puțin 48 de ore. De la caz la caz, se tratează intensiv convulsiile (p. 180), edemul pulmonar (p. 127), insuficiența hepatică (p. 198) și renală (p. 217). La bolnavii acidotici se corectează acidoza metabolică, prin administrarea de bicarbonat de sodiu sau THAM, în cantități adecvate.

## Bibliografie


ALSTON, W. C. — *J. clin. Path.*, 1970, 23, 249.

AUZÉPY, PH. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 1 209.

BAERG, R. D., KIMBERG, D. V. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 713.

BARTONICEK, V., TEISINGER, A. — *Brit. J. industr. Med.*, 1962, 19, 134.

BASS, M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 212, 2 075.

BERG, E., FISCHER, R. — *Münch. med. Wschr.*, 1976, 118, 1 173.

CAMFORA, F. și colab. — *Minerva anest.*, 1976, 42, 202.

CLEARFIELD, H. R. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1970, 15, 851.

DRAWNEEK, W. M. J. și colab. — *Lancet*, 1964, 2, 855.

DREISBACH, R. H. — Handbook of Poisoning, Blackwell Scientific Publications, Oxford, ed. a VII-a, 1971.

DUME, T. W. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1969, 94, 1 646.

DUMORTIER, L. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 24, 1 981.


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SUBSTANŢE COROZIVE

Termenul de substanţă corozivă se referă la acei compuşi chimici care au proprietatea de a produce leziuni severe la contactul cu diferite ţesuturi şi de a reacţiona chimic şi cu alte materiale, ca lemnul şi metalele. Substanţele corozive nu formează o clasă specifică cu o structură comună şi caracteristici chimice sau reactive comune (tabelul 23—1). O serie de substanţe, considerate necorozive cînd se găsesc sub formă uscată, pot deveni corozive în contact cu apa, umezeala pielii sau membranele mucoase. Aceste substanţe sînt în general compuşi anorganici halogenaţi sau compuşi organici care hidrolizează repede, ca de exemplu clorura de litiu, clorosilanii, fluorurile, halogenii, clorura de acetil, iodura de alil, clorura de benzil. Substanţele enumerate sînt considerate corozive, deoarece în timpul hidrolizei lor se eliberează compuşi halogenaţi cu proprietăţi corozive.

## Acizii corozivi

Acizii corozivi acţionează asupra structurilor biologice prin intermediul $H^+$, care produce coagularea, precipitarea şi deshidratarea proteinelor, respectiv necroza de coagulare. O parte din acizii corozivi nu au acţiune exclusiv locală, ci şi sistemică sau generală, ca de exemplu acidul oxalic, acidul acetic etc.

**Acidul acetic** este un lichid incolor, cu miros înţepător, asemănător mirosului oţetului, solubil în apă în orice proporţii, ca şi în alcool şi eter. Se găseşte sub formă de oţet, conţinînd 4—9% acid acetic, esenţă de oţet conţinînd 95% acid acetic. La 16,6° cristalizează în acid acetic pur, numit şi acid acetic glacial. CMA = 30 mg/mc, iar concentraţia medie este de 20 mg/mc.

*Toxicitate.* Se consideră ca doză letală 10—20 g de acid acetic concentrat (esenţă de oţet) sau 200—300 ml de oţet. Acidul acetic are o acţiune locală puternic corozivă şi o acţiune secundară generală, producînd hemoliză şi leziuni renale.

*Simptome şi semne.* Contactul acidului acetic glacial sau acidului acetic concentrat cu pielea produce întîi eritem, apoi arsuri chimice şi vezicule. Ingestia de acid acetic concentrat provoacă leziuni ulcerone-crotice severe ale tractului digestiv superior, exteriorizate prin vărsă-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 23—1*

**Principalele substanţe corozive folosite în industrie, agricultură şi preparate comerciale (după „International Labour Office" — Geneva, 1972)**

*Acizi şi anhidride*

Acidul acetic
Acidul cloroacetic
Acidul clorosulfonic
Acidul cromic
Acidul dicloroacetic
Acidul fenolsulfonic
Acidul fluoboric
Acidul fluosalicilic
Acidul hidriodic
Acidul hidrobromic
Acidul hidrocloric
Acidul hidrofluoric
Acidul metacrilic
Acidul nitric
Acidul nitrohidrocloric
Acidul percloric
Acidul propionic
Acidul selenic
Acidul sulfamic
Acidul sulfuric
Acidul sulfuros
Acidul tioglicolic
Acidul tricloroacetic
Amestecurile acide
Anhidrida acetică
Lichidele de baterie
Pentaoxidul de fosfor

*Alcali*

Hidroxidul de amoniu
Hidroxidul de potasiu
Hidroxidul de sodiu

*Halogeni şi săruri halogenate*

Bromura de aluminiu
Bifluorura de amoniu (şi alte bifluoruri)
Clorura de aluminiu
Clorura de beriliu
Clorura, bromura şi triclorura de bor
Clorurile de fier
Clorura de litiu
Clorura de pirosulfuril
Clorura de sodiu
Clorura stanică
Clorura sulfurică
Clorura de sulfuril
Clorura de tionil
Clorura de zinc
Cloritul de sodiu
Fluorura de calciu
Fluorura cromică
Fluorura cromoasă
Fluorura de fier
Fluorura şi bifluorura de potasiu
Hipocloritul de potasiu
Hipocloritul de sodiu
Iodura de fier
Oxiclorura şi oxibromura de fosfor
Pentaclorura de antimoniu
Pentafluorura de antimoniu
Sulfoclorura de fosfor
Tetraclorura de titaniu
Triclorura de antimoniu
Triclorura şi pentaclorura de fosfor

*Halogenuri organice, halogenuri ale acizilor organici, esteri şi săruri*

Acrilonitril monomer
Benzilamina
Bromura de acetil
Bromura de benzil
Bromura de benzidril (difenilmetil bromura)
Clorura de cloropropionil
Clorura de fumaril
Clorura de p-clorobenzil
Clorura de propionil
Dibromoetanul
1,2-dicloroetanul (clorura de etilenă)
Cloroformatul de alil
Cloroformatul de benzil
Cloroformatul de etil
Clorura de alil
Clorura de anisoil
Clorura de benzil
Clorura de benzoil
Clorura de cloroacetil
Fluosilicatul de sodiu
Fosfatul acid de butil
Fosfatul acid de diizooctil
Iodura de alil
Izopropilcloroformatul
Metilcloroformatul
Oxidul de etilen
Tiocianatul de amoniu

*Clorosilani*

Aliltriclorosilanul
Amiltriclorosilanul
Butil triclorofeniltriclorosilanul
Ciclohexil triclorosilanul
Diclorofenil triclorosilanul
Dietil triclorosilanul
Difenil diclorosilanul
Dodecil triclorosilanul
Fenil triclorosilanul
Hexadecil triclorosilanul
Hexil triclorosilanul
Metil triclorosilanul
Nonil triclorosilanul
Octadecil triclorosilanul
Octil triclorosilanul
Propil triclorosilanul
Trimetil triclorosilanul
Vinil triclorosilanul

*Alte substanţe corozive*

Aluminatul de sodiu
Benzildimetilamina
Bisulfatul de sodiu
Bisulfitul de sodiu
Boratul de tritoil
Catecolul
Ciclohexilamina
Clorobenzaldehida
Clorocrezolii
Clorura de sulfonil benzen
Crezolii
Cromatul şi bicromatul de sodiu
Dibenzilamina
Diclorofenolul
Dietilsulfatul
Diketena
Dimetilsulfatul
Fenolii
Hexametilen diamina
Hidrazina
Hidrura de sodiu
Nitratul de beriliu
Nitratul de sodiu
Peroxidul de hidrogen
Peroxizii organici
Pirosulfatul de sodiu
Soda lime (oxid de calciu)
Sulfitul de amoniu
Toluenii şi benzenii clorinaţi
Trietilentetraamina

turi hemoragice, diaree, șoc, anemie hemolitică, hemoglobinurie, anurie și uremie. Inhalarea de vapori de acid acetic produce iritația membranelor mucoase de la nivelul arborelui traheobronșic și, în rare cazuri, bronhopneumonie. Totodată, vaporii de acid acetic irită mucoasa conjunctivală. Expunerea cronică la concentrații de 200 ppm provoacă edeme palpebrale, hipertrofia limfoganglionilor, hiperemia conjunctivelor, faringită cronică, bronșită catarală și ușoare eroziuni pe fața vestibulară a dinților, pirozis și constipație.

*Tratamentul.* Vezi tratamentul esofagogastritei acute corozive (p. 190). În formele severe, se tratează intensiv colapsul (p. 155), hemoliza intravasculară (p. 232) și insuficiența renală acută (p. 217).

**Acidul azotic** sau acidul nitric ($HNO_3$) este un lichid transparent, fără culoare sau ușor gălbui, cu miros caracteristic, sufocant. În atmosferă umedă sau la căldură, el se descompune cu formare de peroxid de azot. Acidul azotic *fumans* este un lichid roșu-brun, cu un conținut de 95% $HNO_3$, care emană vapori portocalii asfixianți. Acidul azotic concentrat este incolor sau alb-gălbui și conține cel puțin 65% $HNO_3$. Este miscibil cu apa în orice proporție, cu degajare de căldură. Acidul azotic se mai numește și apă tare. CMA = 10 mg/mc, iar concentrația medie este de 4 mg/mc.

*Toxicitate.* Acidul azotic este puternic coroziv și în același timp oxidant, provocînd leziuni ale pielii, ochilor, membranelor mucoase, leziuni a căror severitate depinde de concentrația acidului și de durata de contact cu structura biologică respectivă. Pe lîngă acțiunea toxică de contact, acidul azotic are și o acțiune secundară generală, manifestată prin tulburări ionice, acidoză, tulburări circulatorii, respiratorii, ca și leziuni renale și hepatice. Se consideră că doza medie letală pentru acidul azotic *fumans* este de 3—5 g, iar pentru acidul azotic concentrat, de 8—10 g.

*Simptome și semne.* Ingestia accidentală sau voluntară de acid azotic produce leziuni severe ale mucoasei bucale, faringiene, esofagiene și gastrice, urmate de complicații sau de sechele retractile (p. 190). Inhalarea de vapori de acid azotic, care conțin și oxizi de azot (compuși gazoși ai azotului), produce intoxicația supraacută sau acută. Intoxicația supraacută este urmată de moarte rapidă, iar cea acută evoluează în trei faze. În prima fază, bolnavul prezintă fenomene de iritație a căilor aeriene superioare, ce se manifestă prin senzație de arsură la nivelul fundului gîtului, tuse, senzație de sufocare, la care se adaugă iritația ochilor cu lăcrimare. Urmează o fază de acalmie de cîteva ore. În cea de-a treia fază, manifestările clinice pulmonare reapar și sînt încă și mai accentuate, bolnavul putînd evolua către edem pulmonar acut lezional și sfîrșit letal (vezi oxizii de azot).

*Tratamentul.* Vezi tratamentul esofagogastritei acute corozive (p. 190) și al intoxicației cu oxizi de azot (p. 399). În formele severe, se corectează acidoza, tulburările circulatorii (p. 155), respiratorii (p. 142) și cele hepato-renale.

**Acidul bromhidric** (HBr 47% + $H_2O$) este un lichid gălbui, care se închide la culoare cînd este expus la aer și lumină. CMA = 10 mg/mc, iar concentrația medie este de 5 mg/mc.

Scanned with OKEN Scanner

*Toxicitate.* Acidul bromhidric este mai puţin toxic decît bromul. Atît forma gazoasă, cît şi cea apoasă produc iritaţia membranelor tractului respirator. Contactul cu pielea provoacă arsuri, iar ingestia de acid bromhidric provoacă leziuni caustice.

*Simptome şi semne.* Inhalarea de vapori de acid bromhidric provoacă simptome şi semne asemănătoare cu cele produse de inhalarea de brom (vezi intoxicaţia cu brom). Ingestia de acid bromhidric provoacă simptome şi semne de esofagogastrită acută corozivă (p. 190).

*Tratamentul.* În intoxicaţia prin inhalare, tratamentul este similar cu cel din intoxicaţia cu brom. În intoxicaţia prin ingestie se aplică aceleaşi măsuri terapeutice ca şi în cazul esofagogastritei acute corozive (p. 190). Se tratează leziunile cutanate.

**Acidul clorhidric** (HCl) pur este un gaz care se găseşte în soluţii apoase. Acidul clorhidric concentrat este o soluţie de 35—37% HCl gazos în apă. El este un lichid incolor, care fumegă la aer (acid clorhidric *fumans*), cu miros specific, înţepător. Acidul clorhidric concentrat se amestecă în orice proporţii cu apa şi alcoolul şi eterul etilic. CMA = 10 mg/mc.

*Toxicitate.* Acidul clorhidric este un coroziv puternic, care produce arsuri ale pielii şi membranelor mucoase, severitatea acestora fiind determinată de concentraţia soluţiei. În faza iniţială, leziunile au culoare cenuşiu-albicioasă, care le deosebesc de leziunile provocate de alţi acizi minerali, ca de exemplu cele produse de acidul azotic, care au o culoare gălbuie-portocalie (reacţia xantoproteică). Acidul clorhidric acţionează şi secundar, prin dezechilibre ionice, acidoză, tulburări circulatorii şi respiratorii, ca şi leziuni viscerale, hepatorenale. Doza letală este de 10—15 g acid clorhidric concentrat.

*Simptome şi semne.* Contactul acidului clorhidric cu pielea produce arsuri, care evoluează către ulceraţii, ce se vindecă cu cicatrice cheloide retractile. Contactul cu globii oculari produce leziuni corneene, cu reducerea sau pierderea vederii. Inhalarea de vapori de acid clorhidric provoacă laringită, edem glotic, bronşită, edem pulmonar acut lezional şi, în cazuri grave, moarte. Ingestia de soluţii concentrate de acid clorhidric provoacă leziuni de esofagogastrită acută corozivă (p. 190), care se manifestă clinic prin dureri violente la deglutiţie, vărsături negricioase, colici abdominale, scaune sanguinolente etc.

*Tratamentul.* Măsurile terapeutice variază în funcţie de tipul de expunere la acid clorhidric. La contactul cu pielea, zona afectată trebuie spălată imediat cu cantităţi mari de apă şi se îndepărtează îmbrăcămintea contaminată. Se introduce zona afectată în soluţie de alcool etilic 70%, care conţine bucăţele de gheaţă, timp de 1—4 ore sau se aplică comprese, care conţin între straturile lor bucăţele de gheaţă, în soluţie alcoolică. În cazul în care se formează vezicule, acestea trebuiesc excizate imediat. Arsurile unghiilor necesită desprinderea lor de patul unghial în partea distală, în scopul reducerii durerii şi pentru a facilita pătrunderea soluţiei alcoolice reci. După imersia în soluţia alcoolică 70%, se aplică o pastă pe bază de glicerină şi oxid de magneziu sau un unguent de vitamina A şi vita-

Scanned with OKEN Scanner

mina D, care se acoperă cu o compresă. Pansamentul gras se schimbă zilnic, timp de cîteva zile. Unii autori tratează leziunile locale ale pielii prin aplicarea unei soluții reci de sulfat de magneziu pe zona afectată și prin administrarea intradermică sau subdermică de soluție 10% de gluconat de calciu, de jur împrejurul arsurii. În cazul contactului acidului clorhidric cu polul anterior al globului ocular, se spală sacul conjunctival cu cantități mari de apă, timp de 15 min., după care se aplică 2—3 picături de soluție anestezică de cocaină. Chiar în cazurile aparent ușoare de leziuni oculare, bolnavul trebuie să primească asistență oftalmologică imediat. În intoxicațiile prin inhalare de vapori, după scoaterea bolnavului din mediul toxic, se aplică imediat oxigenoterapia pe mască, timp de 2—4 ore, dacă nu sînt semne de edem pulmonar acut lezional. Bolnavul trebuie internat și supravegheat minimum 24—48 de ore, în condiții de repaus. La nevoie, se administrează bronhodilatatoare, corticosteroizi și eventual antibiotice, iar în caz de edem pulmonar lezional, se instituie măsurile terapeutice prezentate la pagina ... În intoxicația prin ingestie, se aplică aceleași măsuri terapeutice ca și în cazul stomatitei și esofagogastritei acute corozive (p. 190).

**Acidul cromic** ($CrO_3$) este un lichid solubil în apă, alcool etilic, eter etilic și acizii sulfuric și nitric. CMA este de 0,1 mg/mc, iar concentrația medie este zero.

*Toxicitate.* Compușii cu crom trivalent, pătrunși în tubul digestiv, nu se absorb rapid, deoarece ei se combină cu proteinele din straturile superficiale, formînd complecși stabili. În schimb, compușii cu crom hexavalent sînt iritanți și corozivi, avînd în plus proprietatea de a se absorbi pe cale digestivă, prin piele și pe cale bronhopulmonară. Muncitorii expuși la acid cromic prezintă iritație și coroziuni ale pielii și membranelor mucoase, dermatită și ulcerații cronice ale acestor structuri.

*Simptome și semne.* Intoxicația tipică, în mediul industrial, se produce prin inhalarea prafului și a fumului care conțin compuși ai cromului, inclusiv acid cromic. Inhalarea de pulberi sau de fumuri care conțin crom hexavalent provoacă strănut, rinoree, leziuni ale septului nazal, iritația și hiperemia faringelui, bronhospasm generalizat. Expunerea de numai cîteva zile într-o atmosferă care conține 20—30 mg de acid cromic/mc determină tuse, cefalee, dispnee, durere retrosternală și raluri bronșice generalizate, simptome și semne care persistă circa două săptămîni. Ingestia de $CrO_3$ provoacă fenomene de esofagogastrită acută corozivă.

***Tratamentul*** este simptomatic.

**Acidul fluorhidric** (HF) este un lichid incolor, foarte solubil în apă, cu acțiune puternic corozivă. CMA = 2 mg/mc, iar concentrația medie este de 1 mg/mc.

*Toxicitate.* Atît acidul fluorhidric lichid cît și vaporii lui provoacă arsuri la contactul cu pielea, ochii și membranele mucoase. Arsurile provocate de soluția diluată sau de concentrațiile scăzute ale vaporilor de acid fluorhidric nu se însoțesc imediat de durere.

*Simptome și semne.* Expunerea la vapori de acid fluorhidric provoacă coriză, salivație, lăcrimare, semne

Scanned with OKEN Scanner

de iritație faringiană, disfagie, tuse chintoasă, senzație de constricție toracică și sufocație. Inhalarea de doze mari de vapori de acid fluorhidric provoacă dispnee intensă, tuse paroxistică, fenomene de laringo-traheobronșită acută și de edem pulmonar. Contactul soluției de acid fluorhidric cu pielea, chiar în concentrație slabă, de 1%, provoacă dermită flictenulară, cu caracter de arsură chimică. Pielea capătă aspect eritematos, după care apar flictene albicioase, care se infectează, iar după ce se sparg, lasă ulcerații profunde, dureroase, acoperite de cruste albicioase, cu evoluție lentă și dureroasă. Ingestia de soluție de acid fluorhidric provoacă esofagogastrită acută corozivă (p. 190).

*Tratamentul.* Se tratează laringo-traheo-bronșita acută toxică (p. 121), edemul pulmonar acut (p. 127), esofago-gastrita acută corozivă (p. 190), leziunile tegumentare și oculare, șocul (p. 155) și se administrează, ca antidot, gluconat de calciu, în doză inițială de 10 ml din soluția 10%, care se repetă, la nevoie, de mai multe ori. Arsurile pielii și ale membranelor mucoase se spală întîi în jet de apă, timp de 15—60 min., după care se acoperă cu o pastă de oxid de magneziu care conține 20% glicerină. Veziculele trebuie deschise, pentru a se împiedica pătrunderea acidului fluorhidric în profunzime. Dacă acidul fluorhidric a pătruns sub unghii, acestea trebuie înlăturate, sub anestezie locală, după care se spală patul unghial cu apă, timp de 15—30 min., și se aplică peste acesta o pastă de oxid de magneziu. Arsurile ochilor se tratează prin spălarea imediată, timp de 15 min., cu apă simplă în jet ; apoi se irigă sacul conjunctival cu ser fiziologic, timp de 30—60 min. Se aplică apoi un analgezic local, pansament steril și se trimite bolnavul de urgență la serviciul de oftalmologie, fără să se aplice antidotul. Dacă bolnavul a ingerat acid fluorhidric, i se administrează lapte și smîntînă, în doze de 150—200 ml, la fiecare patru ore, pentru a stopa progresiunea leziunilor necrotice de la nivelul mucoasei esofagiene și gastrice.

**Acidul oxalic** (HOOC—COOH) se prezintă sub formă de cristale transparente, solubile în apă și foarte solubile în alcool etilic. Se folosește ca agent de albire în industria metalelor, pielăriei, laboratoare etc. În comerț, acidul oxalic și sărurile lui se găsesc sub formă cristalină. În unele plante ca măcrișul și rubarba, se găsesc cantități însemnate de oxalați, care pot produce intoxicații la copii.

*Toxicitate.* Acidul oxalic și oxalații au acțiune locală corozivă și acțiune sistemică, prin blocarea ionului de calciu. Hipocalcemia indusă de acidul oxalic și oxalații absorbiți modifică excitabilitatea neuromusculară ; aceasta se traduce prin contracții musculare tetanice și prin tulburări consecutive ale respirației și circulației. În cazurile fatale de intoxicație acută cu acid oxalic, se găsesc multiple cristale de oxalați în tubii renali și în alte țesuturi. Rinichii prezintă leziuni tubulare degenerative, iar tubul digestiv — leziuni corozive ale mucoasei bucale esofagiene și gastrice. La nivelul sistemului nervos central se produce edem, îndeosebi în cazurile severe.

*Simptome și semne.* Principala manifestare clinică a intoxicației cu acid oxalic este anuria. Simptomele și semnele încep cu iritație locală, coroziunea mucoasei bucale, esofagiene și gastrice, care se exprimă

Scanned with OKEN Scanner

clinic prin dureri esofagiene retrosternale, dureri epigastrice violente, vărsături conținînd fragmente mucoase de culoare brun-negricioasă (hematină), disfagie, colici abdominale și diarei sanguinolente. Urmează apoi simptomele și semnele sistemice provocate de toxicul care a fost absorbit în sînge și umori: amețeli, vîjîituri în urechi, tremurături, parestezii, convulsii tetaniforme, hipotensiune arterială, colaps. Dacă doza ingerată a fost fatală (5—15 g de acid oxalic), moartea se poate produce în cîteva minute. Urmează apoi o perioadă de aparentă vindecare, după care se instalează insuficiența renală acută, prin necroză tubulară acută. Bolnavii prezintă anurie, dureri lombare sau chiar colici renale și foarte abundente cristale de oxalat de calciu, în urină. În unele cazuri, s-a constatat coloratia albastră a unghiilor, care devin sfărîmicioase. Evoluția insuficienței renale acute poate fi favorabilă dacă tratamentul este adecvat.

*Tratamentul.* Administrarea cît mai grabnică a antidotului, respectiv a sărurilor de calciu, este măsura terapeutică esențială în tratamentul intoxicației acute cu acid oxalic și oxalați. Întîi se administrează pe cale orală, în scopul neutralizării acidului oxalic ingerat, 30 g de lactat de sodiu în apă sau calciu gluconic, calciu carbonic. Apoi se efectuează spălătura gastrică cu soluție de gluconat de calciu sau lactat de calciu, după care se introduce pe sonda gastrică gluconat de calciu, 40 g, în soluție. Cînd nu avem la îndemînă preparate de calciu, administrăm bolnavului lapte. În cazul în care s-au produs leziuni corozive grave, faringo-esofago-gastrice, nu se practică spălătura gastrică (p. 101). Pentru neutralizarea acidului oxalic absorbit în sînge și umori se administrează o doză inițială de 20 ml gluconat de calciu din soluția 20% și se repetă doza după o oră. Pentru prevenirea convulsiilor hipocalcemice, se instituie o perfuzie cu glucoză 5%, în care se adaugă 10 ml de gluconat de calciu 20%, în 250 ml ser glucozat. Cantitatea totală de lichid perfuzat poate să atingă 2 litri/24 de ore. În cazurile grave, în care leziunile renale sînt foarte probabile, se aplică diureza osmotică cu 4 litri de soluție glucozată 10% și, eventual, administrarea de furosemid, 200—400 mg, pentru a preveni insuficiența renală acută provocată de precipitarea oxalaților de calciu în tubii renali. Se tratează esofagogastrita acută corozivă (p. 190), insuficiența circulatorie acută (p. 155), insuficiența renală (p. 217).

**Acidul sulfuric** ($H_2SO_4$) sau vitriolul este un lichid clar, uleios, incolor cînd este pur și ușor brun, cînd este impur. În soluții diluate are miros înțepător și gust acid. Este foarte avid de apă, distrugînd rapid substanțele organice, pe care le carbonizează și le colorează. Este miscibil cu apa în orice proporții, cu dezvoltare de căldură. Densitatea lui este aproape dublă față de cea a apei. La temperatura de 30°, acidul sulfuric emite vapori. Se folosește pe scară largă în industria de sinteze, laboratoare, farmacii, ca electrolit pentru acumulator etc. CMA = 1,5 mg/mc, iar concentrația medie = 0,5 mg/mc.

*Toxicitate.* Acidul sulfuric este o substanță corozivă tipică. Leziunile pe care le produce sînt în funcție de concentrația soluției, mergînd de la iritație pînă la necroză. În unele cazuri, are și o acțiune sistemică, provocînd tulburări ionice, acidoba-

Scanned with OKEN Scanner

zice şi leziuni viscerale hepatorenale.

*Simptome şi semne.* În contact cu pielea, acidul sulfuric reacţionează violent cu apa din ţesuturi, degajînd energie calorică în cantităţi suficiente pentru a produce arsuri termice de gradul I, II şi III. Profunzimea leziunilor produse depinde de concentraţia acidului şi de timpul de contact cu ţesutul atacat. Inhalarea de vapori de acid sulfuric produce hipersecreţie nazală, strănut, senzaţie de arsură la nivelul fundului gîtului şi în regiunea retrosternală, tuse, dispnee şi spasm laringian. Cînd atmosfera poluată conţine concentraţii mari de acid sulfuric, secreţia nazală şi sputa sînt hemoragice. Contactul vaporilor de acid sulfuric cu globii oculari produce lăcrimare şi congestie conjunctivală, iar contactul cu soluţia de acid sulfuric determină arsuri de diferite grade. Ingerat accidental sau voluntar, acidul sulfuric produce esofagogastrita acută corozivă gravă, care se vindecă cu sechele. Pielea şi mucoasele atacate de acidul sulfuric prezintă leziuni colorate în brun-negru, ducînd la escare caractersitice, la ulceraţii şi perforaţii. La bolnavii care au ingerat acid sulfuric, buzele prezintă leziuni inflamatorii şi necrotice, colorate în brun-murdar. Doza letală este de 5—10 g.

*Tratamentul.* Leziunile de contact cu pielea se spală imediat cu cantităţi mari de apă, timp de 10—15 min., evitîndu-se soluţiile alcaline neutralizante, care, în reacţia cu acidul sulfuric, dezvoltă căldură şi pot agrava leziunile corozive. De asemenea, se irigă polul anterior al ochilor cu cantităţi mari de apă, timp de 10—15 min., în caz de arsuri chimice ale conjunctivei şi corneei. Dacă leziunile oculare predomină, bolnavul trebuie internat imediat într-un serviciu de oftalmologie. Expunerea la vapori de acid sulfuric beneficiază de tratamentul laringo-traheo-bronşitei acute toxice (p. 121). În cazurile severe, se tratează intensiv esofagogastrita acută corozivă (p. 190), şocul (p. 155).

## Bazele corozive

Spre deosebire de acizii corozivi, bazele corozive produc necroză de lichefiere, prin acţiunea grupării chimice $OH^-$ provenită din disocierea hidroxizilor şi care determină apariţia proteinaţilor alcalini solubili. Progresiunea leziunilor se explică prin trecerea succesivă a ionului $OH^-$ la moleculele proteice, pe care le denaturează, desfiinţîndu-le structura.

**Carbonatul de sodiu şi carbonatul de potasiu.** Carbonatul de sodiu ($Na_2CO_3$), numit şi sodă de rufe sau sodă calcinată, şi carbonatul de potasiu ($K_2CO_3$), numit şi potasă, sînt substanţe solide, cristaline sau amorfe (în cazul produsului calcinat), de culoare albă, fără miros, cu gust leşios. Carbonaţii alcalini se dizolvă uşor în apă. Ei au numeroase întrebuinţări.

*Toxicitate.* Carbonatul de sodiu şi carbonatul de potasiu provoacă, la contactul cu membranele mucoase, leziuni corozive superficiale. În rare cazuri, cînd concentraţia carbonaţilor alcalini este mare şi cînd timpul de contact al acestora cu mucoasa gastrică este prelungit, se produc leziuni corozive profunde, comparabile cu cele provocate de hidraţii alcalini, în concentraţii moderate. In-

Scanned with OKEN Scanner

toxicațiile se produc de regulă prin ingestie.

*Simptome și semne.* Ingerați în cantități mici sau în soluții diluate, carbonații alcalini provoacă tulburări digestive minore : senzație de arsură retrosternală, discrete dureri epigastrice, grețuri și vărsături. Ingerați în concentrații și cantități mari, carbonații alcalini produc simptomele și semnele esofagogastritei acute corozive, forma ușoară, cu evoluție benignă (p. 190).

*Tratamentul.* Spălătura gastrică nu este contraindicată în intoxicația prin ingestie de carbonați alcalini. Dimpotrivă, aplicarea ei cît mai precoce previne constituirea leziunilor corozive profunde. După spălătura gastrică, se aplică terapia simptomatică a unei gastrite acute obișnuite : regim dietetic, antispastice, anticolinergice și, eventual, alcaline. În formele severe de gastrită acută corozivă, se aplică măsurile terapeutice complexe adecvate în esofagogastrite acute corozive (p. 190).

**Hidroxidul de amoniu** ($NH_4OH$) este o soluție de amoniac în apă în diferite concentrații, care variază între 5—54%. Se folosește în industria textilă ca degresant al lînei, în laboratoare și în gospodării, ca agent de curățire și albire. CMA exprimată în amoniac este de 30 $mg_4mc$.

*Toxicitate.* Ca și amoniacul, hidroxidul de amoniu nu este un toxic sistemic, ci se comportă ca o substanță corozivă. Hidroxidul de amoniu diferă de ceilalți hidroxizi alcalini, prin volatilitatea lui : în condiții de presiune și temperatură obișnuite, hidroxidul de amoniu (soluția de amoniac în apă) degajă vapori, care, chiar în concentrație mică, au o acțiune extrem de iritantă asupra pielii, ochilor și tractului respirator. Ingestia de hidroxid de amoniu concentrat provoacă esofagogastrita acută corozivă. Ingestia de 80—120 ml din soluția de amoniac 5—10% poate fi ușor tolerată, pe cînd ingestia de 3—5 ml din soluția concentrată de 28% poate fi fatală, doza medie letală fiind aproximată la cifra de 10 ml din soluția 25%. Expunerea la vapori de hidroxid de amoniu, la concentrația de 5 000 ppm poate fi fatală, prin leziunile tractului respirator și ale parenchimului pulmonar pe care le provoacă (vezi amoniacul). Dealtfel, leziuni ale tractului respirator pot să apară și după ingestia de hidroxid de amoniu, ca o consecință a aspirației acestei soluții sau a inhalării vaporilor ei. În contrast cu cei mai mulți acizi corozivi, ingestia de hidroxid de amoniu produce esofagita ulcerativă și stricturi esofagiene consecutive, cu o incidență mai mare. Toxicul produce stricturi sechelare și la nivelul stomacului, duodenului și jejunului, cînd este ingerat în cantități mari.

*Simptome și semne.* Inhalarea de vapori de hidroxid de amoniu provoacă o simptomatologie asemănătoare cu cea determinată de inhalarea de amoniac în stare gazoasă, datorită laringitei, traheitei, edemului pulmonar și pneumoniei acute chimice pe care le induc (vezi amoniacul, p. 405). Contactul cu pielea și structurile polului anterior al globilor oculari provoacă leziuni care merg de la simpla hiperemie și edem pînă la flictene și ulcerații. Ingestia de hidroxid de amoniu determină simptome și semne legate de leziunile corozive de la nivelul mucoasei bucale, faringiene, esofagiene, gastrice și duodenale (p. 190).

Scanned with OKEN Scanner

*Tratamentul.* Se îndepărtează cît mai repede posibil toxicul care a contaminat pielea şi mucoasa conjunctivală, prin spălarea cu cantităţi mari de apă, în jet, a zonelor afectate. În caz de ingestie, spălătura gastrică este contraindicată. Pentru diluarea hidroxidului de amoniu ingerat şi scăderea toxicităţii lui pe această cale, administrăm bolnavului cantităţi mari de apă potabilă, apoi albuş de ou, ulei de măsline sau lapte. După acordarea primului ajutor, bolnavul trebuie internat în spital, unde se tratează esofagogastrita acută corozivă (p. 105), leziunile caustice ale pielii şi globilor oculari şi eventualele complicaţii pulmonare, care pot apărea după inhalarea de vapori de $NH_4OH$.

**Hidroxidul de sodiu şi hidroxidul de potasiu.** Hidroxidul de sodiu (NaOH), numit şi sodă caustică sau hidrat de sodiu, este o substanţă de culoare albă, higroscopică, solubilă în apă, alcool etilic şi insolubilă în eter etilic. Soluţia 45—75% este foarte alcalină şi caustică. Hidroxidul de potasiu (KOH), numit şi potasă caustică sau hidrat de potasiu, este o substanţă albă sau uşor gălbuie, solubilă în apă şi în alcool etilic şi insolubilă în eter etilic. Ca şi hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu acţionează ca un coroziv, atît sub formă solidă, cît şi în soluţie. CMA = 3 mg/mc, iar concentraţia medie este de 1 mg/mc.

*Toxicitate.* Hidroxidul de sodiu şi hidroxidul de potasiu sînt cei mai puternici corozivi din grupul bazelor corozive. Ei produc, prin intermediul ionului $OH^-$, necroza de lichefiere tipică. Leziunile au aspect translucid, moale şi săpunos, la pipăit. Se admite, că doza medie letală este de 10—20 g. Hidraţii alcalini au şi o acţiune secundară generală, care se manifestă prin alcaloză, dezechilibru ionic, tulburări nervoase şi parenchimatoase.

*Simptome şi semne.* Contactul cu pielea şi globii oculari produce arsuri severe. Inhalarea de praf sau ceaţă, în care se găsesc hidraţi alcalini, provoacă leziuni grave ale tractului respirator, care se manifestă prin simptome şi semne de laringotraheo-bronşită acută. Ingestia de sodă caustică sau potasă caustică provoacă simptomele şi semnele diferitelor forme clinice ale stomatitei, faringitei, esofagitei şi gastritei acute corozive (p. 190). Mucoasa gurii şi buzele sînt edematiate şi dureroase. Bolnavii prezintă arsuri sau dureri retrosternale şi epigastrice, disfagie, salivaţie abundentă, vărsături (uneori sanguinolente), colici abdominale intense şi, uneori, scaune sanguinolente. În cazurile grave, se produce moartea, precedată de cianoză şi colaps. Evoluţia formelor grave are loc aproape întotdeauna cu complicaţii şi sechele (p. 190), în special stenoze esofagiene şi gastrice (p. 190).

*Tratamentul.* Măsurile terapeutice care se aplică în toate formele de intoxicaţie acută cu hidraţi alcalini sînt descrise la p. 190.

## Alte substanţe corozive

**Bromul** este un lichid volatil, fumigant, de culoare roşu-închis, cu miros sufocant, foarte solubil în alcool etilic, cloroform, eter etilic, bisulfură de carbon şi tetraclorură de carbon. El atacă toate metalele şi toate ţesuturile organice şi se vaporizează foarte uşor la temperatura camerei. Fiind foarte coroziv, atacă toate ţesuturile şi structurile cu care

Scanned with OKEN Scanner

vine în contact ; el provoacă arsuri profunde, care lasă ulcerații ce se vindecă greu. Bromul este un toxic care se absoarbe în organism pe cele trei căi principale : digestivă, cutanată și respiratorie. În afară de acțiunea caustică locală, bromul absorbit provoacă dislocarea altor halogeni (iod și clor), determinînd tulburări nervoase. CMA = 1 mg/mc, iar concentrația medie = 0,5 mg/mc.

*Simptome și semne.* Expunerea la concentrații mici de brom este urmată de tuse, secreție mucoasă abundentă, epistaxis, dificultate în respirație, vertij și dureri de cap. Uneori, aceste simptome sînt urmate după cîteva ore de grețuri, diaree, dureri abdominale, răgușeală, dificultate în respirație, bronhospasm și raluri crepitante. Inhalarea de vapori de brom în concentrații mari produce leziuni corozive ale membranelor mucoase de la nivelul nazofaringelui și căilor aeriene superioare. Limba și mucoasa bucală se colorează în brun, mucoasa laringiană se edematiază, se produce spasm glotic și apar fenomene astmatiforme, la care se adaugă fotofobie și blefarospasm. În concentrații mari, bromul produce arsuri chimice fatale ale plămînilor. Inhalarea de aer în care bromul se găsește în concentrații de 3—6 mg/mc este insuportabilă fără mască de protecție. La concentrații de 11—23 mg/mc apare sufocarea, la 30—60 mg/mc, fenomene toxice grave, iar la 220 mg/mc, se produce moartea într-un interval foarte scurt. Ingestia de cantități foarte mici de brom lichid provoacă stomatită, esofagită, gastrită și enterită hemoragică.

*Tratamentul.* În intoxicația prin inhalare, se tratează intensiv laringo-traheo-bronșita acută toxică (p. 190) și edemul pulmonar toxic (p. 123). În intoxicația prin ingestie, se aplică spălătura gastrică (p. 101), urmată de administrarea unui purgativ salin (p. 105) și se tratează intensiv esofagogastrita acută corozivă (p. 190). Și în intoxicația prin ingestie, bolnavul trebuie ținut în repaus la pat pentru prevenirea edemului pulmonar.

**Dimetilsulfatul.** Sulfatul de dimetil sau dimetilsulfatul (după terminologia anglo-saxonă) este un lichid uleios, incolor, care, în contact cu apa sau chiar cu umiditatea atmosferică se hidrolizează, formînd acid sulfuric și alcool metilic. Această hidroliză lentă ar putea explica cel puțin în parte, mecanismul toxicității dimetilsulfatului. Patogenia intoxicației cu dimetilsulfat pare să fie legată însă mai mult de caracterul alchilant al substanței și numai secundar de formarea de acid sulfuric și alcool metilic. Dimetilsulfatul se folosește în industria chimică, ca agent de metilare, ca solvent pentru separarea uleiurilor minerale etc. CMA = 8 mg/mc, iar concentrația medie = 3 mg/mc.

*Simptome și semne.* Contaminarea pielii produce leziuni caustice locale : după o perioadă de latență, apar eritemul, edemul, flictenele și apoi necroza straturilor pielii. Dimetilsulfatul se poate absorbi prin pielea intactă, în cantități suficiente pentru a produce intoxicații sistemice. Contactul vaporilor de dimetilsulfat cu globii oculari provoacă : hiperemie conjunctivală, edem palpebral, chemozis, vedere încețoșată, ulcerație corneană. În intoxicațiile sistemice poate apărea edemul papilar, provocat probabil de acțiunea alcoolului metilic. Inhalarea de vapori de dimetilsulfat poate provoca



Scanned with OKEN Scanner

inflamația severă a tractului rino-laringo-traheo-bronșic și, după o perioadă de latență, edem pulmonar acut toxic. În formele cu gravitate medie, tabloul clinic se rezumă la simptomele și semnele unei bronhopneumopatii acute, cu dispnee de tip astmatiform, care persistă mai mult sau mai puțin după episodul acut, ca urmare a unui sindrom restrictiv și mai rar, mixt. Ingestia de dimetilsulfat produce simptome și semne de esofagogastrită acută corozivă (p. 190). Evoluția este, în formele grave, dominată de edemul pulmonar, care poate surveni chiar după 20 de ore de la expunerea la toxic. Manifestările oculare regresează destul de lent și pot fi urmate de sechele, ca opacifieri ale corneei, datorită cherato-conjunctivitei. Expunerea la o concentrație de 97 ppm, timp de 10 min., poate fi fatală (CMA = 1 ppm).

*Tratamentul.* După scoaterea bolnavului din mediul toxic, se aplică oxigenoterapia pe mască și, la nevoie, respirația artificială. Bolnavii trebuie internați în spital, chiar în cazul formelor aparent benigne, pentru prevenirea edemului pulmonar. Decontaminarea pielii se face prin spălare cu apă călduță și săpun sau cu o soluție de bicarbonat de sodiu 5% sau cu soluție de trietanolamină 5%. Pentru decontaminarea conjunctivelor se folosește spălătura cu soluție de bicarbonat de sodiu sau de trietanolamină 5%. Se tratează intensiv rino-laringo-traheo-bronșita acută (p. 121), edemul pulmonar acut toxic (p. 123), bronhopneumopatia acută chimică (p. 133), esofagogastrita acută corozivă (p. 190).

**Hipocloriții alcalini.** Hipocloritul de sodiu (NaClO) și hipocloritul de potasiu (KClO) sînt săruri ale acidului hipocloros (HOCl), care, în soluție apoasă, eliberează ioni de clor. Hipocloritul de calciu ($Ca(OCl)_2$) se găsește în clorura de var, pulbere amorfă, granuloasă, albă sau cenușie, cu miros de clor. Hipocloriții se utilizează în medicină ca antiseptice și dezinfectante, în industrie, ca decoloranți etc. Acțiunea toxică a hipocloriților este asemănătoare cu cea a bazelor corozive, la care se adaugă și acțiunea directă a clorului eliberat de către aceștia. Toxicitatea hipocloriților este legată direct de cantitatea de clor pe care aceștia o eliberează cînd vin în contact cu țesuturile vii.

*Simptome și semne.* Contactul cu pielea determină leziuni iritative și veziculoase ale acesteia. Inhalarea fumurilor acide de hipocloriți provoacă o simptomatologie laringo-traheo-bronșică și pulmonară, care seamănă cu cea provocată de inhalarea de clor (p. 396), dar de intensitate mult mai mică. Expunerile prelungite pot produce totuși edem al faringelui și laringelui, obstrucție și stridor. Ingestia de hipocloriți determină leziuni de stomatită, faringită, esofagită și gastrită acută corozivă. În formele severe, care evoluează cu complicații, se instalează colapsul circulator, cu tegumente umede și reci, cianoză și respirații superficiale. Evoluția ulterioară a leziunilor caustice poate determina stricturi esofagiene, dar mai ales gastrice (p. 190).

*Tratamentul.* Primul ajutor constă în administrarea imediată de suspensie de magnezia usta (p. 78) sau de lapte, după care se provoacă vărsături (p. 99). Cel mai bun antidot este însă tiosulfatul de sodiu în soluție 1%, care, după administrare, trebuie lăsat în tubul digestiv. Bi-

carbonatul de sodiu trebuie evitat, deoarece dezvoltă bioxid de carbon, care poate precipita o perforație gastrică. De asemenea, trebuie evitată administrarea de soluții de acizi slabi, ca antidot. În formele medii și severe, se tratează esofagogastrita acută corozivă (p. 190), șocul (p. 155) și alte complicații. Se tratează laringo-traheo-bronșita acută (p. 122) și leziunile pielii și ale conjunctivelor.

**Iodul** este o substanță de culoare albăstrie către negru, cu luciu metalic și miros caracteristic. Toxicitatea iodului este foarte mare. Astfel, ingestia accidentală de 2—3 g de iod poate fi fatală. În general, atît compușii organici, cît și cei anorganici ai iodului sînt mai toxici decît analogii lor care conțin brom sau clor. CMA = 1 mg/mc ; concentrația medie este de 0,5 mg/mc.

*Simptome și semne.* Chiar în concentrații foarte mici, vaporii de iod produc iritația mucoasei tractului respirator, conjunctivelor și, în mai mică măsură, iritația pielii. Expuneri la concentrații mai mari de 0,1 ppm sînt urmate de iritația întregului tract respirator și, în cele din urmă, de edem pulmonar acut lezional. Contactul pielii cu cristale sau soluții concentrate de iod este urmat de apariția de leziuni asemănătoare cu arsurile termice. Ulcerațiile pielii se vindecă greu, deoarece iodul are o mare putere de penetrație și rămîne fixat în țesuturi. Ingestia de soluții concentrate de iod produce esofagogastrită acută corozivă (p. 190).

*Tratamentul.* Primul ajutor constă în administrarea de cantități mari de soluții de amidon, pe cale orală. Se aplică spălătura gastrică cu soluție de tiosulfat de sodiu 1%, administrîndu-se cîte 250—300 ml, care, după evacuare, se repetă pînă la dispariția culorii albăstrii a amidonului ingerat. Se tratează laringo-traheo-bronșita acută (p. 121), esofagogastrita acută corozivă (p. 190), leziunile pielii și ale ochilor. În cazurile în care absorbția iodului provoacă convulsii, se administrează diazepam intravenos (p. 180).

**Peroxidul de hidrogen** ($H_2O_2$) este un lichid incolor, mai vîscos decît apa. Soluția comercială curentă de 30% $H_2O_2$ se mai numește și perhidrol. Peroxidul de hidrogen se amestecă cu apa în orice proporții. Are acțiune caustică asupra țesuturilor cu care vine în contact.

*Simptome și semne.* Inhalarea de vapori de peroxid de hidrogen provoacă iritația căilor aeriene. Contactul pielii cu soluție de perhidrol determină arsuri de diferite grade. Ingestia de perhidrol provoacă stomatită, esofagită, faringită și gastrită acută corozivă (p. 190), cu evoluție deseori foarte gravă.

*Tratamentul.* În intoxicația prin contact, se tratează arsurile chimice. Primul ajutor în intoxicația prin ingestie constă în administrarea de apă potabilă și provocarea de vărsături. De la caz la caz, se aplică tratamentul esofagogastritei acute corozive (p. 190). În cele mai multe cazuri prognosticul este bun, dar uneori intoxicația poate evolua către stricturi eso-gastrice.

## Bibliografie

BANCIU, D., OARDA, M. — Intoxicațiile acute, Edit. medicală, 1964.

BARRAL-CHAMAILLARD, C., ROUX, H. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 37, 2 584.

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU PESTICIDE

Pesticidele sînt substanţe chimice care se folosesc în scopul combaterii dăunătorilor. Există ţări în care se utilizează peste 35 000 de produse, iar anual apar aproximativ 10 noi preparate (Lingelbach şi Borris, 1968 ; Trahtenberg şi colab., 1970 ; Barhad şi colab., 1970). În ţara noastră, lista pesticidelor avizate pentru utilizare cuprinde 548 de produse, subîmpărţite în zece categorii (tabelul 24—1). Din punctul de vedere al structurii chimice şi al toxicităţii pentru om, aşa cum se constată din tabelul 24—1, pesticidele sînt foarte diferite. După gradul lor de toxicitate, exprimat în $DL_{50}$, pesticidele se clasifică în patru grupe : grupa I cuprinde produse extrem de toxice, cu $DL_{50}$ sub 50 mg/kg ; grupa a II-a cuprinde produse puternic toxice, cu $DL_{50}$ între 50 şi 200 mg/kg ; grupa a III-a cuprinde produse moderat toxice, cu $DL_{50}$ între 200 şi 1 000 mg/kg ; grupa a IV-a cuprinde produse cu toxicitate redusă, cu $DL_{50}$ peste 1 000 mg/kg. Reamintim că prin $DL_{50}$ se înţelege doza unică de pesticid (substanţă activă) exprimată în mg/kg, care, administrată oral la şobolanii masculi şi femele, ţinuţi în prealabil la post timp de 24 de ore, provoacă moartea a 50% dintre aceste animale, în decursul perioadei de observaţie de 14 zile. Ambalajele utilizate pentru pesticide sînt marcate prin etichete care se deosebesc după culoare ; astfel, culoarea roşie înseamnă gradul I de toxicitate ; verde — gradul II ; albastru — gradul III şi negru — gradul IV. Cele mai frecvente intoxicaţii accidentale şi voluntare se produc cu insecticide şi ierbicide şi mai rar, cu alte pesticide. După natura chimică a acestora, pesticidele organofosforice şi organoclorurate provoacă cel mai frecvent intoxicaţiile pe care le întîlnim curent.

## Pesticide organofosforice

Organofosforicele sînt compuşi care au proprietatea fundamentală de a inhiba colinesteraza. Pînă în prezent, s-au sintetizat peste 50 000 de compuşi organofosforici, a căror formulă generală este prezentată în figura 24—1. Principalele clase cunoscute ca avînd o puternică acţiune insecticidă şi acaricidă sînt : fosfaţii halogenaţi (DFP), fosfaţii amidohalogenaţi (Isopestox), ortofosfaţii (Paraoxon), ortotiofosfaţii (Paration), ditiofosfaţii (Malation), fos-

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 24—1*

**Lista pesticidelor avizate pentru a fi utilizate în R. S. România (1977)**

## I. FUNGICIDE ŞI BACTERICIDE

A — *Anorganice:* hidroxid de cupru + cupru metalic (4); oxiclorură de cupru + cupru metalic (4); oxid de cupru + cupru metalic (4); polisulfură de calciu (4); sulf coloidal (4); sulf muiabil (4); sulfat de cupru (4).

B — *Organo-metalice:* clorură de etil-mercur (1); naftenat de cupru (3); trifenil-hidroxid de staniu (2); trifeil-acetat de staniu (3).

C — *Carbamaţi:* benomil (4); benzimidazol-carbamat (4); carbendazim (4); etilenbis-ditiocarbamat de zinc + mangan (4); mancozeb (4); maneb (4); maneb + zineb (4); metil-tiofanat (4); metiram (4); probineb (4); TMTD (3); zineb (4); ziram (4).

D — *Nitroderivaţi:* carboxină (4); oxicarboxină (4).

E — *Dicarboximide:* captafol (4); captan (4); ditalimfos (4); folpet (4).

F — *Diazine şi tiadiazine:* bupirimate (4); chinometionat (4); dimetirimol (4); etirimol (4); etridiazol (4).

G — *Diverse:* acid propionic (4); cloro-talonil (4); diclo-fluanid (4); dimetil-amino-benzol-diazonatrium-sulfonat (2); ditianon (4); dodemorf (4); dodine (4); himexazol (4); oxichinoleat de cupru (4); pirazofos (4); sulfat de hidroxichinoleni (4); tridemorf (4); triforine (4).

H — *Amestecuri:* acriloiloxi-7-bromo-5-cloro-chinolină + captafol (4); captafol + folpet (4); carbendazim + folpet (4); carboxină + oxichinoleat de cupru (4); carboxină + TMTD (4); complex de săruri de zinc şi mangan + TMTD (4); dithane + captan (4); dithane + chelaţi metalici (4); folpet + oxiclorură de cupru (4); hidroxichinolin sulfat + sulfat de potasiu (4); mancozeb + dinocap (4); mancozeb + cupru metalic (4); maneb + cupru metalic (4); metiltiofanat + maneb (4); naftenat de cupru + diclofluanid (4); oxiclorură de cupru + cupru + carbonat de zinc (4); oxiclorură de cupru + cupru + maneb (4); oxiclorură de cupru + cupru + zineb (4); oxiclorură de cupru + zineb + maneb (4); TMTD + HCB (4); trifenil-acetat de stanin + maneb (2); trifenil-acetat de staniu + propineb (3); trifenil-hidroxid de staniu + propineb (3); zineb + cupru (4); zineb + maneb (4).

## II. INSECTICIDE

A — *Organoclurate:* camfen clorurat (2); DDT (4); endosulfan (2); HCH (4); heptaclor (3); lindan (3); metoxan (4); policlor pinen sau terpene clorurate (2).

B — *Organofosforice:* azinfos-etil (1); bromofos (4); butonat (4); CGA—12223 (2); clorfenvinfos (2); DDVP (2); dicrotofos (1); diazinon (3); dimetoat (3); dimetil-S (3); disulfoton (1); etilparation (1); fention (2); fenitrotion (3); formotion (3); fosalon (2); fosfamidon (1); fosmet (3); ftalimido-etil (3); heptenofos (2); metamidofos (1); metil-demeton (2); metidation (2); metil-paration (1); metil-pirimifos (4); mevinfos (1); monocrotofos (1); naled (3); ometoat (2); oxidemeton-metil (2); quinalfos (1); tetraclorvinfos (4); tiometon (2); triazofos (2); triclorfon (3).

C — *Carbamice:* carbaril (3); carbofuran (1); tioxacarb (2); izoprocarb (2); metomil (1); pirimicarb (2); propoxur (2).

D — *Piretrinoizi:* bioresmetrin (4).

E — *Biologice: Bacillus thuringiensis* (4).

F — *Diverse:* DNBF (1); DNOC (1); Eorat (1); fosfura de aluminiu (1); gaz lichefiat acid cianhidric (1); gaz lichefiat bromură de metil (2); kelevan (3); hidroclorura de cartap (3).

G — *Amestecuri:* DDT + HCH (4); DDT + lindan (3); DDT + lindan + terpene clorurate (3); metilazinfos + oxidemetonmetil (1); metoxan + HCH (4); metoxan + lindan (3).

## III. ACARICIDE

A — *Carbinoli:* CS—19851 (4); dicofol (4).

B — *Sulfoni şi sulfonaţi:* tetradifon (4).

C — *Diverse:* amitraz (3); clorbenzilat (4); dienoclor (4); etil-o-benzoil 3-cloro-2,6-dimetoxibenzohidroximat (4); etion (3); fenbutatinoxid (4); hidroxid de triciclohexistaniu (3); proclohol (4); propargit (4); vamidotion (2).

D — *Amestecuri:* dicofol + tetradifon (3); tetradifon + protoat (1).

## IV. PRODUSE CU ACŢIUNE MIXTĂ

Binapacril (3); carboxină + TMTD + lindan (3); clorură de etilmercur + lindan (1); dinobuton (2); dinocap + dicofol (4); dinocap teh-

*Tabelul 24—1*

**Lista pesticidelor avizate pentru a fi utilizate în R. S. România (1977)**

## I. FUNGICIDE ȘI BACTERICIDE

A — *Anorganice:* hidroxid de cupru + cupru metalic (4); oxiclorură de cupru + cupru metalic (4); oxid de cupru + cupru metalic (4); polisulfură de calciu (4); sulf coloidal (4); sulf muiabil (4); sulfat de cupru (4).

B — *Organo-metalice:* clorură de etil-mercur (1); naftenat de cupru (3); trifenil-hidroxid de staniu (2); trifeil-acetat de staniu (3).

C — *Carbamați:* benomil (4); benzimidazol-carbamat (4); carbendazim (4); etilenbis-ditiocarbamat de zinc + mangan (4); mancozeb (4); maneb (4); maneb + zineb (4); metil-tiofanat (4); metiram (4); probineb (4); TMTD (3); zineb (4); ziram (4).

D — *Nitroderivați:* carboxină (4); oxicarboxină (4).

E — *Dicarboximide:* captafol (4); captan (4); ditalimfos (4); folpet (4).

F — *Diazine și tiadiazine:* bupirimate (4); chinometionat (4); dimetirimol (4); etirimol (4); etridiazol (4).

G — *Diverse:* acid propionic (4); cloro-talonil (4); diclo-fluanid (4); dimetil-amino-benzol-diazonatrium-sulfonat (2); ditianon (4); dodemorf (4); dodine (4); himexazol (4); oxichinoleat de cupru (4); pirazofos (4); sulfat de hidroxichinolein (4); tridemorf (4); triforine (4).

H — *Amestecuri:* acriloiloxi-7-bromo-5-cloro-chinolină + captafol (4); captafol + folpet (4); carbendazim + folpet (4); carboxină + oxichinoleat de cupru (4); carboxină + TMTD (4); complex de săruri de zinc și mangan + TMTD (4); dithane + captan (4); dithane + chelați metalici (4); folpet + oxiclorură de cupru (4); hidroxi-chinolin sulfat + sulfat de potasiu (4); mancozeb + dinocap (4); mancozeb + cupru metalic (4); maneb + cupru metalic (4); metiltiofanat + maneb (4); naftenat de cupru + diclofluanid (4); oxiclorură de cupru + cupru + carbonat de zinc (4); oxiclorură de cupru + cupru + maneb (4); oxiclorură de cupru + cupru + zineb (4); oxiclorură de cupru + zineb + maneb (4); TMTD + HCB (4); trifenil-acetat de stanin + maneb (2); trifenil-acetat de staniu + propineb (3); trifenil-hidroxid de staniu + propineb (3); zineb + cupru (4); zineb + maneb (4).

## II. INSECTICIDE

A — *Organoclourate:* camfen clorurat (2); DDT (4); endosulfan (2); HCH (4); heptaclor (3); lindan (3); metoxan (4); policlor pinen sau terpene clorurate (2).

B — *Organofosforice:* azinfos-etil (1); bromofos (4); butonat (4); CGA—12223 (2); clorfenvinfos (2); DDVP (2); dicrotofos (1); diazinon (3); dimetoat (3); dimetil-S (3); disulfoton (1); etilparation (1); fention (2); fenitrotion (3); formotion (3); fosalon (2); fosfamidon (1); fosmet (3); ftalimido-etil (3); heptenofos (2); metamidofos (1); metil-demeton (2); metidation (2); metil-paration (1); metil-pirimifos (4); mevinfos (1); monocrotofos (1); naled (3); ometoat (2); oxidemeton-metil (2); quinalfos (1); tetraclorvinfos (4); tiometon (2); triazofos (2); triclorfon (3).

C — *Carbamice:* carbaril (3); carbofuran (1); dioxacarb (2); izoprocarb (2); metomil (1); pirimicarb (2); propoxur (2).

D — *Piretrinoizi:* bioresmetrin (4).

E — *Biologice: bacillus thuringiensis* (4).

F — *Diverse:* DNBP (1); DNOC (1); Forat (1); fosfura de aluminiu (1); gaz lichefiat acid cianhidric (1); gaz lichefiat bromură de metil (2); kelevan (3); hidroclorura de cartap (3).

G — *Amestecuri:* DDT + HCH (4); DDT + lindan (3); DDT + lindan + terpene clorurate (3); metilazinfos + oxidemetonmetil (1); metoxan + HCH (4); metoxan + lindan (3).

## III. ACARICIDE

A — *Carbinoli:* CS—19851 (4); dicofol (4).

B — *Sulfoni și sulfonați:* tetradifon (4).

C — *Diverse:* amitraz (3); clorbenzilat (4); dienoclor (4); etil-o-benzoil 3-cloro-2,6-dimetoxibenzohidroximat (4); etion (3); fenbutatinoxid (4); hidroxid de triciclohexistaniu (3); proclohol (4); propargit (4); vamidotion (2).

D — *Amestecuri:* dicofol + tetradifon (3); tetradifon + protoat (1).

## IV. PRODUSE CU ACȚIUNE MIXTĂ

Binapacril (3); carboxină + TMTD + lindan (3); clorură de etilmercur + lindan (1); dinobuton (2); dinocap + dicofol (4); dinocap teh-

*Tabelul 24—1*

**Lista pesticidelor avizate pentru a fi utilizate în R. S. România (1977)**

## I. FUNGICIDE ȘI BACTERICIDE

A — *Anorganice:* hidroxid de cupru + cupru metalic (4); oxiclorură de cupru + cupru metalic (4); oxid de cupru + cupru metalic (4); polisulfură de calciu (4); sulf coloidal (4); sulf muiabil (4); sulfat de cupru (4).

B — *Organo-metalice:* clorură de etil-mercur (1); naftenat de cupru (3); trifenil-hidroxid de staniu (2); trifeil-acetat de staniu (3).

C — *Carbamați:* benomil (4); benzimidazol-carbamat (4); carbendazim (4); etilenbis-ditiocarbamat de zinc + mangan (4); mancozeb (4); maneb (4); maneb + zineb (4); metil-tiofanat (4); metiram (4); probineb (4); TMTD (3); zineb (4); ziram (4).

D — *Nitroderivați:* carboxină (4); oxicarboxină (4).

E — *Dicarboximide:* captafol (4); captan (4); ditalimfos (4); folpet (4).

F — *Diazine și tiadiazine:* bupirimate (4); chinometionat (4); dimetirimol (4); etirimol (4); etridiazol (4).

G — *Diverse:* acid propionic (4); cloro-talonil (4); diclo-fluanid (4); dimetil-amino-benzol-diazonatrium-sulfonat (2); ditianon (4); dodemorf (4); dodine (4); himexazol (4); oxichinoleat de cupru (4); pirazofos (4); sulfat de hidroxichinolein (4); tridemorf (4); triforine (4).

H — *Amestecuri:* acriloiloxi-7-bromo-5-cloro-chinolină + captafol (4); captafol + folpet (4); carbendazim + folpet (4); carboxină + oxichinoleat de cupru (4); carboxină + TMTD (4); complex de săruri de zinc și mangan + TMTD (4); dithane + captan (4); dithane + chelați metalici (4); folpet + oxiclorură de cupru (4); hidroxi-chinolin sulfat + sulfat de potasiu (4); mancozeb + dinocap (4); mancozeb + cupru metalic (4); maneb + cupru metalic (4); metiltiofanat + maneb (4); naftenat de cupru + diclofluanid (4); oxiclorură de cupru + cupru + carbonat de zinc (4); oxiclorură de cupru + cupru + maneb (4); oxiclorură de cupru + cupru + zineb (4); oxiclorură de cupru + zineb + maneb (4); TMTD + HCB (4); trifenil-acetat de stanin + maneb (2); trifenil-acetat de staniu + propineb (3); trifenil-hidroxid de staniu + propineb (3); zineb + cupru (4); zineb + maneb (4).

## II. INSECTICIDE

A — *Organoclourate:* camfen clorurat (2); DDT (4); endosulfan (2); HCH (4); heptaclor (3); lindan (3); metoxan (4); policlor pinen sau terpene clorurate (2).

B — *Organofosforice:* azinfos-etil (1); bromofos (4); butonat (4); CGA—12223 (2); clorfenvinfos (2); DDVP (2); dicrotofos (1); diazinon (3); dimetoat (3); dimetil-S (3); disulfoton (1); etilparation (1); fention (2); fenitrotion (3); formotion (3); fosalon (2); fosfamidon (1); fosmet (3); ftalimido-etil (3); heptenofos (2); metamidofos (1); metil-demeton (2); metidation (2); metil-paration (1); metil-pirimifos (4); mevinfos (1); monocrotofos (1); naled (3); ometoat (2); oxidemeton-metil (2); quinalfos (1); tetraclorvinfos (4); tiometon (2); triazofos (2); triclorfon (3).

C — *Carbamice:* carbaril (3); carbofuran (1); dioxacarb (2); izoprocarb (2); metomil (1); pirimicarb (2); propoxur (2).

D — *Piretrinoizi:* bioresmetrin (4).

E — *Biologice: bacillus thuringiensis* (4).

F — *Diverse:* DNBF (1); DNOC (1); Forat (1); fosfura de aluminiu (1); gaz lichefiat acid cianhidric (1); gaz lichefiat bromură de metil (2); kelevan (3); hidroclorura de cartap (3).

G — *Amestecuri:* DDT + HCH (4); DDT + lindan (3); DDT + lindan + terpene clorurate (3); metilazinfos + oxidemetonmetil (1); metoxan + HCH (4); metoxan + lindan (3).

## III. ACARICIDE

A — *Carbinoli:* CS—19851 (4); dicofol (4).

B — *Sulfoni și sulfonați:* tetradifon (4).

C — *Diverse:* amitraz (3); clorbenzilat (4); dienoclor (4); etil-o-benzoil 3-cloro-2,6-dimetoxibenzohidroximat (4); etion (3); fenbutatinoxid (4); hidroxid de triciclohexistaniu (3); proclohol (4); propargit (4); vamidotion (2).

D — *Amestecuri:* dicofol + tetradifon (3); tetradifon + protoat (1).

## IV. PRODUSE CU ACȚIUNE MIXTĂ

Binapacril (3); carboxină + TMTD + lindan (3); clorură de etilmercur + lindan (1); dinobuton (2); dinocap + dicofol (4); dinocap teh-

*Tabelul 24—1* (continuare)

nic (4); polisulfură de bariu (3); TMTD + CH + lindan (3).

V. NEMATOCIDE ŞI STERILIZANŢI AI SOLULUI

Aldicarb (1); amestec de diclorpropen + diclorpropan + clor (2); dazomet (3); DBCP (3); diclorpropan + diclorpropen + metil-izocianat + cloropicrin (1); diclorpropen + metilizocianat (3); ethoprop (2); oxamil (1); tionazin (1); vapam (3).

VI. RODENTICIDE, MOLUSCOCIDE, REPELENŢI

Alfa-naftil-tiouree (Antu) (3); clorofacinon (1); cumatetralil (3); fosfură de aluminiu (1); fosfură de calciu + tricalciumfosfat + hipofosfit de calciu (2); fosfura de zinc (1); metaldehidă (3); monocrotofos (1); policlorcamfen (2); polivinilacetat (4); răşini naturale + compus organic de cupru (4); răşini naturale şi sintetice + uleiuri vegetale şi minerale (4); sulf (3); sulf (4); TMTD (3); varfarina (3).

VII. IERBICIDE

*A — Ariloxiacizi:* acidul 2,4-D (3); acid 2,4,5-TP (3); dalapon (3); diclorprop (3); sare de amoniu MCPA (3); tricloracetat de sodiu (3).

*B — Nitroderivaţi:* benfluralil (4); bentiocarb (4); butilat (4); cicloat (4); dibutalin (4); dinitroamin (4); dinitrofenolat de amoniu (2); dinoseb acetat (2); fenmedifam (4); izopropalin (4); molinat (4); nabam (3); pebulat (4); nitroanilin (4); S-etil-dipropil-tiocarbamat (4); trialat (4); trifluralin (4); vernolat (4).

*D — Ureice substituite:* buturon (4); clorotoluron (4); cloroxuron (4); difenoxuron (4); lenacil (4); linuron (4); meta-bentiazuron (4); metobromuron (4); metoxuron (4); terbacil (4).

*E — Diazine şi triazine:* atrazin (4); aziprotrin (4); cianazin (2); cloridazon (4); desmetrin (4); metribuzin (4); prometrin (4); simazin S—50 (4); terbutrin (4).

*F — Amide:* alaclor (4); bensulide (4); metetilaclor (4); difenamid (3); nepropamid (4); propaclor (4); propanil (4).

*G — Diverse:* benzoilpropetil (4); bromofenoxim (4); bromoxinil (3); cloramben + sare de amoniu (4); clortal dimetil (4); diclobenil (4); difenzoquat metil-sulfat (3); fenoromidin (4); glifosfat (4); hidrat de tricloracetal (4); oxadiazon (4); paraquat (2); propizamid (4).

*H — Amestecuri:* acid 2,4-D + dicamba (4); acid 2,4-D + diclorprop (3); acid 2,4-D + flurenol (3); acid 2,4 D + mecoprop (3); amitrol + diuron + MCPA (4); atrazin + ametrin + amitrol (4); atrazin + clorinol (4); bromfenoxim + terbutilazin (4); bromoxinil + MCPA (3); C—19490 + C-18898 (4); clortoluron + mecoprop (3); clortoluron + metoprotrin + simazin (4); clortriazon + metil-tiotriazon (4); DCPA + ester izoamilic al acidului 2,4,5-TP (3); difenileter + simazin (4); dinoterb + mecoprop (2); fenmedifam + desmedifam (4); GS—14254 + simazin (4); linuron + terbacil (4); MCPA + flurenol (3); metetilaclor + atrazin (4); metoprotrim + simazin (4); metoxuron + simazin (4); naptalam + cloroprofam (4); nitrofen + neburon (4); picloram + acid 2,4,5-T (4); propizamid + diuron (4); simazin + aminotriazol (4); terbutilazin + terbumeton (4).

VIII. DEFOLIANŢI ŞI DESICANŢI

Amestec tributil fosfat şi tributil tritiofosfit (3); diquat (3); merfos (4); metoxuron (4); tributil-fos-fortritioat (3).

IX. REGULATORI DE CREŞTERE

Acid beta-naftoxiacetic (4); alcooli graşi (4); aminozid (4); clormequat clorură (4); compuşi carboxilici ai celulozei (4); etefon (4); naftoxiacetat de sodiu + sare de sodiu a acidului 2,4-D (4); sulf + bor (4).

X. PRODUSE AUXILIARE

Acrilat de sodiu + acrilamidă (4); alchil-arilsulfonat de sodiu (4); nonilfenoletilen-oxid condensat (4); oxietil de alchilfenol (4); pastă acetat de polivinil (4); sulfosuccinat de sodiu + actilfenoxipolitox-etanol (4); uleiuri parafinice (4).

fonaţii (Dipterex), tiofosfonaţii (EPN), pirofosfaţii (TEPP), ditionopirofosfaţii (Sulfatep), pirofosforamidele (OMPA). Toxicitatea acestor compuşi este variabilă. Insecticidele organofosforice folosite în ţara noas-

*Tabelul 24—1* (continuare)

nic (4) ; polisulfură de bariu (3) ; TMTD + + CH + lindan (3).

V. NEMATOCIDE ȘI STERILIZANȚI AI SOLULUI

Aldicarb (1) ; amestec de diclorpropen + diclorpropan + clor (2) ; dazomet (3) ; DBCP (3) ; diclorpropan + diclorpropen + metil-izocianat + cloropicrin (1) ; diclorpropen + metilizocianat (3) ; ethoprop (2) ; oxamil (1) ; tionazin (1) ; vapam (3).

VI. RODENTICIDE, MOLUSCOCIDE, REPELENȚI

Alfa-naftil-tiouree (Antu) (3) ; clorofocinon (1) ; cumatetralil (3) ; fosfură de aluminiu (1) ; fosfură de calciu + tricalciumfosfat + hipofosfit de calciu (2) ; fosfura de zinc (1) ; metaldehidă (3) ; monocrotofos (1) ; policlorcamfen (2) ; polivinilacetat (4) ; rășini naturale + compus organic de cupru (4) ; rășini naturale și sintetice + uleiuri vegetale și minerale (4) ; sulf (3) ; sulf (4) ; TMTD (3) ; varfarina (3).

VII. IERBICIDE

*A — Ariloxiacizi :* acidul 2,4-D (3) ; acid 2,4,5-TP (3) ; dalapon (3) ; diclorprop (3) ; sare de amoniu MCPA (3) ; tricloracetat de sodiu (3).

*B — Nitroderivați :* benfluralil (4) ; bentiocarb (4) ; butilat (4) ; cicloat (4) ; dibutalin (4) ; dinitroamin (4) ; dinitrofenolat de amoniu (2) ; dinoseb acetat (2) ; fenmedifam (4) ; izopropalin (4) ; molinat (4) ; nabam (3) ; pebulat (4) ; nitroanilin (4) ; S-etil-dipropil-tiocarbamat (4) ; trialat (4) ; trifluralin (4) ; vernolat (4).

*D — Ureice substituite :* buturon (4) ; clorotoluron (4) ; cloroxuron (4) ; difenoxuron (4) ; lenacil (4) ; linuron (4) ; meta-bentiazuron (4) ; metobromuron (4) ; metoxuron (4) ; terbacil (4).

*E — Diazine și triazine :* atrazin (4) ; aziprotrin (4) ; cianazin (2) ; cloridazon (4) ; desmetrin (4) ; metribuzin (4) ; prometrin (4) ; simazin S—50 (4) ; terbutrin (4).

*F — Amide :* alaclor (4) ; bensulide (4) ; metetilaclor (4) ; difenamid (3) ; nepropamid (4) ; propaclor (4) ; propanil (4).

*G — Diverse :* benzoilpropetil (4) ; bromofenoxim (4) ; bromoxinil (3) ; cloramben + sare de amoniu (4) ; clortal dimetil (4) ; diclobenil (4) ; difenzoquat metil-sulfat (3) ; fenoromidin (4) ; glifosfat (4) ; hidrat de tricloracetal (4) ; oxadiazon (4) ; paraquat (2) ; propizamid (4).

*H — Amestecuri :* acid 2,4-D + dicamba (4) ; acid 2,4-D + diclorprop (3) ; acid 2,4-D + flurenol (3) ; acid 2,4 D + mecoprop (3) ; amitrol + diuron + MCPA (4) ; atrazin + ametrin + amitrol (4) ; atrazin + clortinol (4) ; bromfenoxim + terbutilazin (4) ; bromoxinil + MCPA (3) ; C 19490 + C-18898 (4) ; clortoluron + mecoprop (3) ; clortoluron + metoprotrin + simazin (4) ; clortriazon + metil-tiotriazon (4) ; DCPA + ester izoamilic al acidului 2,4,5-TP (3) ; difenileter + simazin (4) ; dinoterb + mecoprop (2) ; fenmedifam + desmedifam (4) ; GS—14254 + simazin (4) ; linuron + terbacil (4) ; MCPA + flurenol (3) ; metetilaclor + atrazin (4) ; metoprotrim + simazin (4) ; metoxuron + simazin (4) ; naptalam + cloroprofam (4) ; nitrofen + neburon (4) ; picloram + acid 2,4,5-T (4) ; propizamid + diuron (4) ; simazin + aminotriazol (4) ; terbutilazin + terbumeton (4).

VIII. DEFOLIANȚI ȘI DESICANȚI

Amestec tributil fosfat și tributil tritiofosfit (3) ; diquat (3) ; merfos (4) ; metoxuron (4) ; tributilfos-fortritioat (3).

IX. REGULATORI DE CREȘTERE

Acid beta-naftoxiacetic (4) ; alcooli grași (4) ; aminozid (4) ; clormequat clorură (4) ; compuși carboxiliçi ai cleulozei (4) ; etefon (4) ; naftoxiacetat de sodiu + sare de sodiu a acidului 2,4-D (4) ; sulf + bor (4).

X. PRODUSE AUXILIARE

Acrilat de sodiu + acrilamidă (4) ; alchil-arilsulfonat de sodiu (4) ; nonilfenoletilen-oxid condensat (4) ; oxietil de alchilfenol (4) ; pastă acetat de polivinil (4) ; sulfosuccinat de sodiu + actilfenoxipolitox etanol (4) ; uleiuri parafinice (4).

fonații (Dipterex), tiofosfonații (EPN), pirofosfații (TEPP), ditionopirofosfații (Sulfatep), pirofosforamidele (OMPA). Toxicitatea acestor compuși este variabilă. Insecticidele organofosforice folosite în țara noas-

*Tabelul 24—1* (continuare)

nic (4); polisulfură de bariu (3); TMTD + CH + lindan (3).

V. NEMATOCIDE ȘI STERILIZANȚI AI SOLULUI

Aldicarb (1); amestec de diclorpropen + diclorpropan + clor (2); dazomet (3); DBCP (3); diclorpropan + diclorpropen + metil-izocianat + cloropicrin (1); diclorpropen + metilizocianat (3); ethoprop (2); oxamil (1); tionazin (1); vapam (3).

VI. RODENTICIDE, MOLUSCOCIDE, REPELENȚI

Alfa-naftil-tiouree (Antu) (3); clorofacinon (1); cumatetralil (3); fosfură de aluminiu (1); fosfură de calciu + tricalciumfosfat + hipofosfit de calciu (2); fosfura de zinc (1); metaldehidă (3); monocrotofos (1); policlorcamfen (2); polivinilacetat (4); rășini naturale + compus organic de cupru (4); rășini naturale și sintetice + uleiuri vegetale și minerale (4); sulf (3); sulf (4); TMTD (3); varfarina (3).

VII. IERBICIDE

*A — Ariloxiacizi:* acidul 2,4-D (3); acid 2,4,5-TP (3); dalapon (3); diclorprop (3); sare de amoniu MCPA (3); tricloracetat de sodiu (3).

*B — Nitroderivați:* benfluralil (4); bentiocarb (4); butilat (4); cicloat (4); dibutalin (4); dinitroamin (4); dinitrofenolat de amoniu (2); dinoseb acetat (2); fenmedifam (4); izopropalin (4); molinat (4); nabam (3); pebulat (4); nitroanilin (4); S-etil-dipropil-tiocarbamat (4); trialat (4); trifluralin (4); vernolat (4).

*D — Ureice substituite:* buturon (4); clorotoluron (4); cloroxuron (4); difenoxuron (4); lenacil (4); linuron (4); meta-bentiazuron (4); metobromuron (4); metoxuron (4); terbacil (4).

*E — Diazine și triazine:* atrazin (4); aziprotrin (4); cianazin (2); cloridazon (4); desmetrin (4); metribuzin (4); prometrin (4); simazin S—50 (4); terbutrin (4).

*F — Amide:* alaclor (4); bensulide (4); metetilaclor (4); difenamid (3); nepropamid (4); propaclor (4); propanil (4).

*G — Diverse:* benzoilpropetil (4); bromofenoxim (4); bromoxinil (3); cloramben + sare de amoniu (4); clortal dimetil (4); diclobenil (4); difenzoquat metil-sulfat (3); fenoromidin (4); glifosfat (4); hidrat de tricloracetal (4); oxadiazon (4); paraquat (2); propizamid (4).

*H — Amestecuri:* acid 2,4-D + dicamba (4); acid 2,4-D + diclorprop (3); acid 2,4-D + flurenol (3); acid 2,4 D + mecoprop (3); amitrol + diuron + MCPA (4); atrazin + ametrin + amitrol (4); atrazin + clorinol (4); bromfenoxim + terbutilazin (4); bromoxinil + MCPA (3); C—19490 + C-18898 (4); clortoluron + mecoprop (3); clortoluron + metoprotrin + simazin (4); clortriazon + metil-tiotriazon (4); DCPA + ester izopamilic al acidului 2,4,5-TP (3); difenileter + simazin (4); dinoterb + mecoprop (2); fenmedifam + desmedifam (4); GS—14254 + simazin (4); linuron + terbacil (4); MCPA + flurenol (3); metetilaclor + atrazin (4); metoprotrim + simazin (4); metoxuron + simazin (4); naptalam + cloroprofam (4); nitrofen + neburon (4); picloram + acid 2,4,5-T (4); propizamid + diuron (4); simazin + aminotriazol (4); terbutilazin + terbumeton (4).

VIII. DEFOLIANȚI ȘI DESICANȚI

Amestec tributil fosfat și tributil tritiofosfit (3); diquat (3); merfos (4); metoxuron (4); tributilfos-fortritioat (3).

IX. REGULATORI DE CREȘTERE

Acid beta-naftoxiacetic (4); alcooli grași (4); aminozid (4); clormequat clorură (4); compuși carboxilici ai celulozei (4); etefon (4); naftoxiacetat de sodiu + sare de sodiu a acidului 2,4-D (4); sulf + bor (4).

X. PRODUSE AUXILIARE

Acrilat de sodiu + acrilamidă (4); alchil-arilsulfonat de sodiu (4); nonilfenoletilen-oxid condensat (4); oxietil de alchilfenol (4); pastă acetat de polivinil (4); sulfosuccinat de sodiu + actilfenoxipolitox-etanol (4); uleiuri parafinice (4).

fonații (Dipterex), tiofosfonații (EPN), pirofosfații (TEPP), ditionopirofosfații (Sulfatep), pirofosforamidele (OMPA). Toxicitatea acestor compuși este variabilă. Insecticidele organofosforice folosite în țara noas-

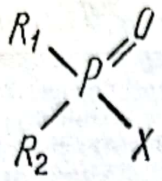

*Fig. 24—1* — Formula generală a compuşilor organofosforici.

tră sînt cuprinse în tabelul 24—1. Dintre acestea, cel mai des utilizat este Parationul.

**Parationul** este un ester al acidului tiofosforic (fig. 24—2). Pe plan mondial, Parationul este insecticidul cel mai utilizat, producţia anuală a

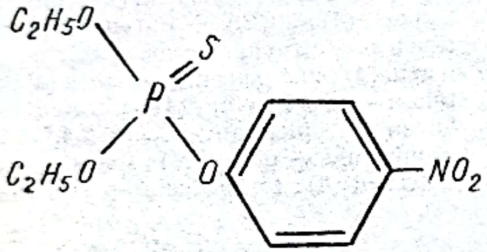

*Fig. 24—2* — Parationul.

acestuia ridicîndu-se, de pildă, în S.U.A., la peste 10 000 de tone substanţă activă. Este al treilea insecticid, care după DDT şi HCH, a contribuit substanţial la protecţia plantelor, datorită sferei lui mari de acţiune. Produsul pur este un lichid uleios galben deschis, inodor, care cristalizează în ace lungi, iar produsul tehnic este un lichid de culoare galben-brună, cu uşor miros de usturoi. Parationul este insolubil în apă, puţin solubil în petrol lampant, eter de petrol şi uleiuri minerale. Sub acţiunea oxidanţilor trece în Paraoxon, care nu este însă folosit, din cauza toxicităţii lui foarte mari pentru animalele cu sînge cald ($DL_{50} = 3$ mg/kg). Parationul se livrează sub formă de concentrate emulsionabile (10—50%), pulberi umectabile (5—50%), pulberi de prăfuit (0,5—3%), soluţii în uleiuri minerale, cartuşe fumigante etc. Etilparationul se condiţionează în concentrate emulsionabile 50% (Paration 50 EC ; Etil-paration 50 EC ; Selefos ; Typhon 50 EC ; Paraphos 50 EC). Metilparationul se condiţionează în pulbere umectabilă 18% (Wofatox 30 SP) şi concentrat emulsionabil 50% (Wofatox 50 EC). Parationul este folosit în pomicultură, viticultură, legumicultură, pentru combaterea diverşilor dăunători.

*Metabolism, toxicitate.* Parationul, ca şi alte insecticide organofosforice, se absoarbe prin piele, tractul gastrointestinal, conjunctive şi tractul respirator. În intoxicaţiile acute profesionale, parationul pătrunde în organism, de regulă, transcutanat şi pe cale respiratorie. Intoxicaţiile voluntare se produc prin ingestia de paration şi numai în cazuri excepţionale prin injecţie subcutanată. Odată absorbit, parationul este transformat în paraoxon (fig. 24—3), compus mult mai toxic decît parationul. Biotransformarea are loc la nivelul microzomilor hepatocitelor. La fel, malationul este transfor-

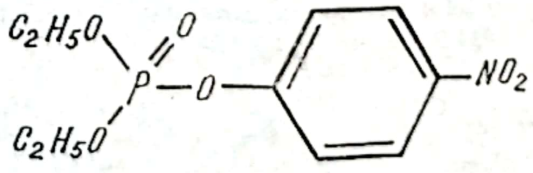

*Fig. 24—3* — Paraoxonul.

mat în malaoxon, metabolit mai toxic decît compusul care i-a dat naştere. După absorbţie, atît toxicul cît şi metaboliţii lui se leagă de proteinele plasmatice şi de cele tisulare, după care, se elimină prin urină. Degradarea organofosforicelor se face în special pe cale hidrolitică şi oxidativă, prin intermediul unor enzime car se găsesc mai ales în ficat şi în rinichi. Toxicitatea paration-nului şi a celorlalte insecticide organofosforice derivă din acţiunea lor directă asupra colinesterazelor şi probabil indirectă, printr-o inhibiţie polienzimatică. Organofosforicele produc şi perturbări ale metabolismului proteic (Boţescu şi colab., 1970). Parationul şi metabolitul său activ, paraoxonul, pătrund în fanta sinaptică, unde inhibă acetilcolinesteraza (vezi capitolul 3). Se produce o acumulare de acetilcolină la nivelul sinapselor, urmată iniţial de stimularea şi apoi de inhibiţia transmisiei sinaptice. Parationul, ca şi celelalte insecticide organofosforice, inhibă atît colinesteraza adevărată (acetilcolinesteraza) din sistemul nervos central, muşchi şi hematii, cît şi pseudocolinesteraza din plasmă şi sistemul nervos central. Aceasta din urmă are capacitatea de a hidroliza, în afară de acetilcolină, numeroşi esteri naturali şi sintetici. Interacţiunea dintre enzimă şi toxic este prezentată în capitolul 3.

În ultimul deceniu, studii experimentale şi clinice au arătat că insecticidele organofosforice manifestă o acţiune toxică directă asupra miocardului, care se manifestă prin tulburări de ritm şi de conducere, ce apar la interval de cîteva zile de la debutul intoxicaţiei, cînd starea bolnavului începe să se amelioreze şi cînd valoarea pseudocolinesterazei plasmatice creşte semnificativ (Buşe-Epure, 1980). Cele mai multe cazuri de decese accidentale se produc prin expunerea la vaporii de organofosforice a celor care mînuiesc aceste substanţe. Intervalul dintre expunere şi debutul tulburărilor sistemice depinde în mare măsură de gradul de expunere. Într-un caz, decesul s-a produs la 5 min. după ingestia de TEPP (Kelenski şi colab., 1952). Absorbţia transcutanată de paration este urmată de apariţia simptomelor şi semnelor de intoxicaţie la aproximativ 3 ore, iar într-un caz, moartea a survenit la 10 ore de la expunere (Grob şi colab., 1956). Moartea se produce, de regulă, prin insuficienţă respiratorie, cu sau fără colaps cardiovascular. În ceea ce priveşte leziunile constatate la necropsie, acestea sînt de valoare limitată. Dar studiile biochimice cu privire la activitatea colinesterazei în creier şi în alte organe au arătat scăderea acesteia sub 30% faţă de valorile normale. Doza limită mortală de paration este de aproximativ 4 mg/kg, dar au fost comunicate cazuri mortale la copii, cînd doza a fost de numai 0,1 mg/kg. Experimental, s-a constatat că animalele tinere sînt mult mai sensibile la toxic decît cele adulte (DuBois, 1971).

*Simptome şi semne.* Clasic, şi mai mult în scop didactic, simptomele şi semnele sînt grupate în trei sindroame, şi anume : muscarinic, nicotinic şi central-nervos. Această prezentare a simptomatologiei nu foloseşte prea mult în practică, unde problema princeps constă în secvenţa şi severitatea simptomelor şi semnelor. Atît succesiunea tulburărilor, cît şi perioada de latenţă a acestora sînt condiţionate de poarta de intrare a toxicului în organism. Astfel, simptomele şi semnele pul-

Scanned with OKEN Scanner

monare apar primele, cînd toxicul a pătruns pe cale respiratorie, prin inhalare de vapori, iar cele gastrointestinale, cînd toxicul a fost ingerat. În cazul absorbţiei transcutanate, înainte de apariţia manifestărilor generale, se produc tulburări locale, care constau din sudoraţie, spasme şi fasciculaţii musculare locale, fără simptome şi semne de iritare a pielii. Contaminarea conjunctivei determină apariţia rapidă de tulburări oculare, care uneori pot fi absente, în cazul contaminării pe alte căi. În expunerile la concentraţii masive de paration, simptomatologia apare în cîteva minute. În general, simptomele şi semnele de intoxicaţie acută, care se instalează după 12—24 de ore după expunerea la un toxic, nu pot fi atribuite compuşilor organofosforici (Namba şi colab., 1971). Simptomele muscarinice constau în: mioză, diminuarea acuităţii vizuale prin tulburări de acomodare, lăcrimare, sialoree, rinoree abundentă, greţuri, vărsături, diaree, colici abdominale, transpiraţii, hipersecreţie bronşică, bronhospasm, laringospasm, hipotensiune arterială, bradicardie, colaps. Simptomele nicotinice constau din: astenie generală şi slăbiciune musculară, fibrilaţii şi crampe musculare locale, convulsii tonico-clonice, contracturi generalizate, iar în fază mai avansată, paralizii musculare (paralizia diafragmei este deosebit de periculoasă pentru respiraţie). Simptomele şi semnele din partea sistemului nervos central constau din: neliniste, hiperexcitabilitate, dizartrie, ameţeli, cefalee, adinamie, depresiune, somnolenţă sau insomnie, incoordonare cu tulburări de echilibru, convulsii, comă. În practică, simptomele şi semnele muscarinice, nicotinice şi de origine central-nervoase apar intricate, realizînd tablouri clinice relativ variate, care ridică probleme de diagnostic.

*Forme clinice.* În raport cu gravitatea intoxicaţiei, se dosebesc trei forme clinice: uşoară, medie şi gravă. În forma uşoară, bolnavul este conştient, prezintă astenie, cefalee, la care se adaugă lăcrimare, rinoree şi bronhospasm moderat. Examenul clinic obiectiv pune în evidenţă mioza caracteristică. Tulburările se atenuează şi dispar de cele mai multe ori spontan, în 2—3 zile. În formele medii, simptomatologia este mult mai complexă. Bolnavul este conştient, dar prezintă astenie pronunţată, cefalee intensă şi ataxie. Simptomele şi semnele respiratorii sînt pe primul plan: senzaţia de constricţie toracică, dispnee progresivă astmatiformă, cu expir prelungit, hipersecreţie bronşică ce imită edemul pulmonar acut. La tulburările respiratorii se adaugă hipertensiunea arterială şi bradicardia. Examenul obiectiv pune în evidenţă mioză, hiperemeie conjunctivală, lăcrimare, încărcare bronşică, hipersalivaţie, hipersudoraţie, fibrilaţii musculare la nivelul feţei şi extremităţilor. În forma gravă, bolnavul este confuz, obnubilat sau comatos, prezentînd incontinenţă de fecale şi urină, contracţii musculare tonico-clonice epileptiforme, diferite tulburări cardiace de ritm şi de conducere. Pe măsură ce starea bolnavului se agravează, apar paraliziile musculare. Paralizia muschilor respiratori, bronhospasmul şi hipersecreţia bronşică invadantă condiţionează instalarea unei insuficienţe respiratorii acute, urmată de oprirea circulaţiei şi moarte.

*Diagnosticul.* Diagnosticul pozitiv de intoxicaţie acută cu insecticide organofosforice se pune pe: interogatoriul bolnavului sau al anturaju-

noane apar primele, cînd toxicul a pătruns pe cale respiratorie, prin inhalare de vapori, iar cele gastrointestinale, cînd toxicul a fost ingerat. În cazul absorbției transcutanate, înainte de apariția manifestărilor generale, se produc tulburări locale, care constau din sudorație, spasme și fasciculații musculare locale, fără simptome și semne de iritare a pielii. Contaminarea conjunctivei determină apariția rapidă de tulburări oculare, care uneori pot fi absente, în cazul contaminării pe alte căi. În expunerile la concentrații masive de vapori, simptomatologia apare în cîteva minute. În general, simptomele și semnele de intoxicație acută, care se instalează după 12—24 de ore după expunerea la un toxic, nu pot fi atribuite compușilor organofosforici (Namba și colab., 1971). Simptomele muscarinice constau în: mioză, diminuarea acuității vizuale prin tulburări de acomodare, lăcrimare, sialoree, rinoree abundentă, grețuri, vărsături, diaree, colici abdominale, transpirații, hipersecrție bronșică, bronhospasm, laringospasm, hipotensiune arterială, bradicardie, colaps. Simptomele nicotinice constau din: astenie generală și slăbiciune musculară, fibrilații și crampe musculare locale, convulsii tonico-clonice, contracturi generalizate, iar în fază mai avansată, paralizii musculare (paralizia diafragmei este deosebit de periculoasă pentru respirație). Simptomele și semnele din partea sistemului nervos central constau din: neliniște, hiperexcitabilitate, dizartrie, ameteli, cefalee, adinamie, depresiuni, somnolență sau insomnie, incoordonare cu tulburări de echilibru, convulsii, comă. În practică, simptomele și semnele muscarinice, nicotinice și de origine central-nervoase apar intricate, realizînd tablouri clinice relativ variate, care ridică probleme de diagnostic.

*Forme clinice.* În raport cu gravitatea intoxicației, se disting trei forme clinice: ușoară, medie și gravă. În forma ușoară, bolnavul este conștient, prezintă astenie, cefalee, la care se adaugă lăcrimare, rinoree și bronhospasm moderat. Examenul clinic obiectiv pune în evidență mioza caracteristică. Tulburările se atenuează și dispar de cele mai multe ori spontan, în 2—3 zile. În formele medii, simptomatologia este mult mai complexă. Bolnavul este conștient, dar prezintă astenie pronunțată, cefalee intensă și ataxie. Simptomele și semnele respiratorii sînt pe primul plan: senzația de constricție toracică, dispnee progresivă astmatiformă, cu expir prelungit, hipersecreție bronșică ce imită edemul pulmonar acut. La tulburările respiratorii se adaugă hipertensiunea arterială și bradicardia. Examenul obiectiv pune în evidență: mioză, hiperemie conjunctivală, lăcrimare, încărcare bronșică, hipersalivație, hipersudorație, fibrilații musculare la nivelul feței și extremităților. În forma gravă, bolnavul este confuz, obnubilat sau comatos, prezentînd incontinență de fecale și urină, contracții musculare tonico-clonice epileptiforme, diferite tulburări cardiace de ritm și de conducere. Pe măsură ce starea bolnavului se agravează, apar paraliziile musculare. Paralizia muschilor respiratori, bronhospasmul și hipersecreția bronșică invadantă condiționează instalarea unei insuficiențe respiratorii acute, urmată de oprirea circulației și moarte.

*Diagnosticul.* Diagnosticul pozitiv de intoxicație acută cu insecticide organofosforice se pune pe: interogatoriul bolnavului sau al anturaju-

lui; simptomele și semnele de intoxicație acută; remisiunea simptomatologiei după administrarea de atropină și reactivatori de colinesterază; scăderea activității colinesterazice a sîngelui. Din experiența noastră rezultă că la un mare număr de intoxicați, investigația anamnestică poate trânșa diagnosticul. Majoritatea bolnavilor care au ingerat paration exală un miros asemănător cu cel al usturoiului, care persistă timp de cîteva zile și care este foarte pregnant în timpul spălăturii gastrice. Simptomele cardinale ale intoxicației cu organofosforice, care ne pun de la început pe calea diagnosticului, sînt mioza și fasciculațiile musculare, prezente aproape la toți intoxicații, atît în formele medii, cît și în cele severe. Alte semne care vin în sprijinul diagnosticului sînt transpirațiile profuze, salivația, lăcrimarea și hipersecreția bronșică. Proba terapeutică la atropină și reactivatori de colinesterază este de o deosebită valoare diagnostică. Astfel, dacă mioza, transpirațiile profuze, fasciculațiile musculare și hipersecreția bronșică nu dispar sau nu se atenuează după administrarea subcutanată sau intravenoasă de 1—3 mg de atropină, diagnosticul intoxicației acute cu organofosforice este, de regulă, cert. Pe de altă parte, apariția semnelor de atropinizare, după 1—2 mg de atropină, la acești bolnavi (midriază, tahicardie, uscăciunea mucoasei bucale și nazale) face improbabil sau chiar exclude diagnosticul de intoxicație cu organofosforice. Semnele de atropinizare sînt însă prezente întotdeauna în formele latente sau ușoare de intoxicație cu organofosforice, dar testul specific al acestei intoxicații este scăderea activității colinesterazelor. Determinarea colinesterazei eritrocitare, respectiv a acetilcolinesterazei, este, cel puțin teoretic, preferabilă, deoarece ea reflectă gradul de inhibiție a colinesterazei sinaptice, care este tot o acetilcolinesterază. Determinarea colinesterazei plasmatice, respectiv a pseudocolinesterazei, este însă mult mai avantajoasă, dar mai ales pentru reproductibilitatea ei. În intoxicația acută, simptomele și semnele apar cînd valorile pseudocolinesterazei serice sînt mai mici de 50% față de valoarea normală. Gradul de inhibiție a colinesterazei este paralel cu severitatea tulburărilor clinice: 20—50% din valoarea normală, în formele ușoare; 10—20%, în formele medii; mai puțin de 10%, în formele severe. Este important de reținut că în formele severe, dacă nu s-au administrat reactivatori de colinesterază, revenirea la normal a colinesterazei serice (pseudocolinesterază) are loc abia după patru săptămîni, iar a colinesterazei eritrocitare (acetilcolinesteraza), după cinci săptămîni. Organofosforicele nu se acumulează în țesuturi, dar ele produc totuși un efect cumulativ, prin reducerea colinesterazei și a altor esteraze tisulare, deoarece aceste enzime servesc ca tampon, protejînd colinesteraza sinaptică.

*Evoluție și prognostic.* În formele ușoare, evoluția este favorabilă, chiar în absența tratamentului specific. În formele medii, vindecarea se produce numai după aplicarea tratamentului și excepțional de rar, fără tratament. În formele severe, evoluția fără tratament este invariabil mortală. În intoxicația cu pesticide organofosforice, decesele se produc de regulă în primele 24 de ore, la bolnavii netratați, și în 10 zile, la cei tratați. Bolnavii cu evoluție favorabilă se vindecă în inter-

val de 10 zile, cînd nu s-au produs leziuni cerebrale reziduale prin anoxie severă. Numai rareori, bolnavii prezintă tulburări nervoase şi psihice timp de săptămîni, după intoxicaţia acută. Acestea constau din : iritabilitate, oboseală, adinamie, scăderea memoriei etc. La unii intoxicaţi, expunerile prelungite, cronice, provoacă neuropatii. Efectele intoxicaţiei acute cu paration asupra funcţiei hepatice sînt minime. Una dintre cele mai grave complicaţii tardive ale intoxicaţiei cu pesticide organofosforice este encefalopatia toxică. Aceasta este mai ales consecinţa acţiunii directe a substanţelor organofosforice, respectiv a inhibiţiei plurienzimatice pe care acestea o produc. La nivel cerebral, consecinţele acţiunii pesticidelor organofosforice se manifestă prin scăderea excreţiei de glucoză şi a oxidărilor microzomale. Encefalopatia toxică mai rezultă din efectele adverse ale acumulării în exces de acetilcolină. Depolarizarea persistentă pe care aceasta o produce determină depleţia celulară de $K^+$ şi de $Mg^{++}$ şi acumularea intracelulară de $Ca^{++}$ şi $Na^+$, la care se mai adaugă perturbări ale fosforilării oxidative şi ale metabolismului energetic celular. Se produce astfel o alterare a permeabilităţii capilare, urmată de edem cerebral. Clinic, encefalopatia toxică apare, în primul rînd, sub forma aşa-numitei „recăderi". După sistarea terapiei antidotice, bolnavul prezintă agitaţie psihomotorie, comă, convulsii, mioză şi bradicardie. Aceste simptome şi semne sînt expresia clinică a edemului cerebral şi a alterărilor miocardice produse de acţiunea indirectă şi directă a toxicului neantagonizat de o terapie antidotică suficientă. În cazurile în care encefalopatia se instalează tardiv, după 2—4 zile de evoluţie bună, este vorba de alterări toxice pluriviscerale (creier, miocard, plămîn).

*Tratamentul.* Rapiditatea intervenţiei terapeutice este esenţială în intoxicaţia cu pesticide organofosforice. Atropinizarea este prima măsură terapeutică de urgenţă, care trebuie aplicată în toate cazurile. Doza iniţială, dozele ulterioare, ritmul de administrare al acestora, ca şi durata atropinizării şi calea de administrare, sînt în funcţie de forma clinică a intoxicaţiei. În formele uşoare, administrăm 1—2 mg sulfat de atropină, intramuscular sau intravenos, şi repetăm doza după 5—10 min., pînă la apariţia fenomenelor de atropinizare (uscăciunea gurii, midriază, tahicardie peste 90—100 bătăi/min., încălzirea şi uscăciunea pielii). În formele medii, doza iniţială de atropină, de 2—4 mg, administrată intravenos se repetă pînă la apariţia semnelor de atropinizare. Reinstalarea semnelor de intoxicaţie impune continuarea atropinizării, timp de mai multe ore. În formele grave, doza iniţială de atropină este de 5—10 mg, administrată intravenos. Dozele ulterioare şi intervalele de timp la care acestea sînt aplicate variază de la caz la caz, în funcţie de apariţia şi stabilitatea semnelor de atropinizare şi de starea clinică a bolnavului. În intoxicaţiile grave prin ingestie, în care toxicul nu a fost îndepărtat în totalitate din tubul digestiv, atropinizarea necesită doze mari, pe perioade îndelungate de timp, uneori de cîteva zile, deoarece recidivele sînt destul de frecvente, dată fiind continuarea absorbţiei toxicului ingerat. În formele severe, doza de atropină care trebuie administrată în primele 24 de ore depăşeşte 100 mg. Dozele ulterioare sînt mai mici de 5—10 mg

Scanned with OKEN Scanner

și se administrează la intervale regulate, timp de 2—3 zile. Este de reținut că atropina nu influențează blocarea periferică a transmisiei neuromusculare produsă de anticolinesterazice și că în intoxicația cu unii compuși organofosforici (demeton, morfotion, metilazinfos, etilazinfos), atropina antagonizează mai puțin efectele farmacodinamice ale acetilcolinei. Administrarea de activatori de colinesterază este de asemenea o măsură terapeutică de urgență. S-a arătat în capitolul 4, că reactivatorii de colinesterază folosiți cel mai frecvent sînt : obidoxima (Toxogonin, Pirangyt) și pralidoxima (Contration, PAM-2). Oximele contracarează efectele toxicului, în special la nivelul joncțiunii neuromusculare a musculaturii scheletice. Ele accelerează reactivarea spontană a colinesterazei inhibate și facilitează transmisia neuromusculară a impulsului prin acțiune directă asupra membranelor presinaptice și postsinaptice. Doza și ritmul de administrare ale activatorilor de colinesterază depind de forma clinică a intoxicației. În formele ușoare, sînt suficiente 2—3 doze de 250 mg (2—3 fiole Toxogonin sau Pirangyt), intramuscular, la intervale de opt ore. În formele medii, doza este în jur de 1 g (4 fiole), în 24 de ore, doză care se repetă la nevoie în următoarele 24 de ore. În formele grave, doza poate fi de 1,25—1,50 g (5—6 fiole), în primele 24 de ore. Dozele ulterioare pot fi mai mici, în funcție de caz. Doza de Contration este de 0,8—1 g/zi. Oximele sînt eficace în intoxicațiile cu paration, malation, demeton, fosfamidon și altele și mai puțin eficace în intoxicațiile cu metasistox și fosdrin. Există și compuși organofosforici, ca diazinon și carbonil, al căror efect toxic nu este antagonizat de oxime, ci dimpotrivă, crescut (Florea, 1980). Oximele își pierd eficacitatea după 72 de ore, deoarece colinesteraza suferă, pe măsură ce trece timpul, procesul de „îmbătrînire", respectiv inactivarea ireversibilă. În ultimul deceniu s-a încercat tratamentul cu pseudocolinesteraza exogenă. Prin administrarea de plasmă, în care enzima se găsește în cantități apreciabile, sau de concentrat liofilizat de enzime din plasma umană. Preparatul Serum-cholinesterase-Behring, 45 mg/flacon, corespunde unei activități a 500 ml de plasmă umană proaspătă. Plasma umană se administrează în doze de 600—800 ml/24 de ore, iar concentratul liofilizat, în doze de 4 flacoane/24 de ore, pînă la normalizarea titrului pseudocolinesterazelor și dispariția fenomenelor toxice (Florea, 1980). Efectele terapeutice ale pseudocolinesterazei exogene se datorește capacității acesteia de a lega cea mai mare parte din toxicul absorbit și prin aceasta, capacității ei de a proteja colinesteraza adevărată (acetilcolinesteraza), care participă la neurotransmisia sinaptică. Administrarea de pseudocolinesterază exogenă reduce numărul recăderilor. În formele ușoare și medii, spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat în soluție bicarbonatată 5% trebuie efectuată imediat după administrarea primelor doze de antidot. În formele grave, spălătura gastrică se efectuează după intubația orotraheală cu sondă prevăzută cu balonaș, după administrarea primelor doze de antidot și concomitent cu efectuarea terapiei intensive. După spălătura gastrică, se administrează un purgativ salin (o doză de sulfat de magneziu sau de sodiu). În intoxicația de contact, se îndepărtează îmbră-

Scanned with OKEN Scanner

cămintea îmbibată cu substanța toxică și se efectuează spălarea pielii, cu apă și săpun, timp de cel puțin 15 min. De la caz la caz și strict individualizat, se aplică terapia simptomatică și de susținere care vizează : insuficiența respiratorie acută (p. 142), circulatorie acută (p. 155), tulburările de ritm și de conducere (p. 154), edemul pulmonar acut (p. 127), convulsiile (p. 180) și starea comatoasă (p. 175). Insuficiența respiratorie acută este determinată atît de obstrucția căilor aeriene prin hipersecreția glandelor bronșice, cît și de contracțiile clonice și tonice ale musculaturii respiratorii. De aceea, în cadrul măsurilor de resuscitare respiratorie, administrarea de atropină, reactivatori de colinesterază și de anticonvulsivante are importanță capitală. Insuficiența circulatorie acută se produce deseori prin stop cardiac. Și în aceste cazuri, alături de măsurile de resuscitare cardiorespiratorie, înainte de administrarea de adrenalină și calciu, se injectează intracardiac 500 mg de Toxogonin (2 fiole) și 10 mg de atropină (10 fiole a 1 mg). Tulburările de ritm și de conducere, care apar de regulă tardiv, în a patra pînă la a șaptea zi de evoluție, necesită măsuri terapeutice speciale. Pentru îndepărtarea extrasistolelor ventriculare și a tahicardiei ventriculare se administrează xilină, în dozele cunoscute : 100 mg ca doză inițială, injectată intravenos („in bolus"), urmată de perfuzarea intravenoasă de 2 mg xilină pe minut, pînă la dispariția aritmiei, și 24 de ore după aceasta. Cînd administrarea xilinei este urmată de eșec, se aplică șocul electric extern cu descărcări reduse (maximum 100 W/s). Pentru îndepărtarea fibrilației ventriculare, se aplică măsurile standard de resuscitare cardiorespiratorie : intubație traheală, ventilație mecanică, masaj cardiac extern, alcalinizare și defibrilare electrică. În bradicardiile severe care nu răspund la atropină, ventilația mecanică și alcalinizarea cu THAM, sub controlul determinărilor de echilibru acidobazic, se administrează izoproterenol (Izuprel), în perfuzie continuă cu ritm de 4—5 micrograme/min. sau dopamină, 50—150 mg/oră sau glucagon, 10—20 mg/oră (Florea, 1980). În asemenea cazuri, este indicată plasarea unei sonde-electrod în ventriculul drept, pentru o eventuală stimulare electrică externă. În aplicarea măsurilor terapeutice la bolnavii la care tabloul clinic este dominat de edemul pulmonar acut toxic, trebuie să se aibă în vedere faptul că hipersecreția bronșică abundentă, aerată, spumoasă, care inundă arborele traheobronșic, ajungînd să se scurgă pe căile orală și nazală, nu înseamnă edem pulmonar acut. Pentru îndepărtarea hipersecreției se administrează imediat, intravenos, cel puțin 10 mg de atropină, la care se adaugă 500 mg Toxogonin, tot intravenos, după care trebuie să se recurgă la intubație și aspirație orotraheală și ventilație mecanică. În cazul edemului pulmonar acut, cînd este implicată și pompa cardiacă, la tratamentul antidotic se adaugă digitalizarea rapidă, cu deslanozid sau strofantină. Pentru îndepărtarea convulsiilor trebuie să ținem seama că acestea cedează la doze mari de atropină și că anticonvulsivantele, ca diazepamul și barbituricele, sînt pe planul al doilea ca eficacitate. În cazurile severe, convulsiile de origine centrală pot fi combătute prin adăugarea la atropinizare a unei perfuzii cu xilină și diazepam. Tratamentul encefalopatiei toxice nu are

cămintea îmbibată cu substanța toxică și se efectuează spălarea pielii, cu apă și săpun, timp de cel puțin 15 min. De la caz la caz și strict individualizat, se aplică terapia simptomatică și de susținere care vizează : insuficiența respiratorie acută (p. 142), circulatorie acută (p. 155), tulburările de ritm și de conducere (p. 154), edemul pulmonar acut (p. 127), convulsiile (p. 180) și starea comatoasă (p. 175). Insuficiența respiratorie acută este determinată atît de obstrucția căilor aeriene prin hipersecreția glandelor bronșice, cît și de contracțiile clonice și tonice ale musculaturii respiratorii. De aceea, în cadrul măsurilor de resuscitare respiratorie, administrarea de atropină, reactivatori de colinesterază și de anticonvulsivante are importanță capitală. Insuficiența circulatorie acută se produce deseori prin stop cardiac. Și în aceste cazuri, alături de măsurile de resuscitare cardiorespiratorie, înainte de administrarea de adrenalină și calciu, se injectează intracardiac 500 mg de Toxogonin (2 fiole) și 10 mg de atropină (10 fiole a 1 mg). Tulburările de ritm și de conducere, care apar de regulă tardiv, în a patra pînă la a șaptea zi de evoluție, necesită măsuri terapeutice speciale. Pentru îndepărtarea extrasistolelor ventriculare și a tahicardiei ventriculare se administrează xilină, în dozele cunoscute : 100 mg ca doză inițială, injectată intravenos („în bolus"), urmată de perfuzarea intravenoasă de 2 mg xilină pe minut, pînă la dispariția aritmiei, și 24 de ore după aceasta. Cînd administrarea xilinei este urmată de eșec, se aplică șocul electric extern cu descărcări reduse (maximum 100 W/s). Pentru îndepărtarea fibrilației ventriculare, se aplică măsurile standard de resuscitare cardiorespiratorie : intubație traheală, ventilație mecanică, masaj cardiac extern, alcalinizare și defibrilare electrică. În bradicardiile severe care nu răspund la atropină, ventilația mecanică și alcalinizarea cu THAM, sub controlul determinărilor de echilibru acidobazic, se administrează izoproterenol (Izuprel), în perfuzie continuă cu ritm de 4—5 micrograme/min. sau dopamină, 50—150 mg/oră sau glucagon, 10—20 mg/oră (Florea, 1980). În asemenea cazuri, este indicată plasarea unei sonde-electrod în ventriculul drept, pentru o eventuală stimulare electrică externă. În aplicarea măsurilor terapeutice la bolnavii la care tabloul clinic este dominat de edemul pulmonar acut toxic, trebuie să se aibă în vedere faptul că hipersecreția bronșică abundentă, aerată, spumoasă, care inundă arborele traheobronșic, ajungînd să se scurgă pe căile orală și nazală, nu înseamnă edem pulmonar acut. Pentru îndepărtarea hipersecreției se administrează imediat, intravenos, cel puțin 10 mg de atropină, la care se adaugă 500 mg Toxogonin, tot intravenos, după care trebuie să se recurgă la intubație și aspirație orotraheală și ventilație mecanică. În cazul edemului pulmonar acut, cînd este implicată și pompa cardiacă, la tratamentul antidotic se adaugă digitalizarea rapidă, cu deslanozid sau strofantină. Pentru îndepărtarea convulsiilor trebuie să ținem seama că acestea cedează la doze mari de atropină și că anticonvulsivantele, ca diazepamul și barbituricele, sînt pe planul al doilea ca eficacitate. În cazurile severe, convulsiile de origine centrală pot fi combătute prin adăugarea la atropinizare a unei perfuzii cu xilină și diazepam. Tratamentul encefalopatiei toxice nu are

nimic specific. S-au încercat : corticosteroizii, cisteina, cisteamina, acidul epsilon-amino-caproic și vitamina PP. Acidoza se combate prin administrarea de THAM. Ce nu trebuie făcut : administrarea de narcotice naturale sau sintetice de orice tip ; subdozarea atropinizării (există mai degrabă pericolul subdozării decît al supradozării, deoarece subdozarea expune bolnavul în permanență la recidiva edemului pulmonar acut și a insuficienței respiratorii acute) ; barbituricele, fenotiazinele sau alte droguri care au proprietatea de a deprima respirația sînt contraindicate (nevoia de sedare arată o atropinizare inadecvată).

**Alte substanțe organofosforice.** După cum se poate constata din tabelul 24—1, din grupa I de toxicitate mai fac parte, în afară de paration, următoarele substanțe : etilparation, metilparation, disulfoton, fosfamidon, monocrotofos, dicrotofos, metamidofos, quinalfos, azinfos-etil. Intoxicațiile cu aceste substanțe organofosforice produc tulburări clinice asemănătoare cu cele provocate de paration, deoarece ele acționează prin aceleași mecanisme, respectiv inhibarea acetilcolinesterazei. Astfel, intoxicația acută cu monocrotofos se soldează cu simptome și semne identice cu cele date de celelalte organofosforice din grupa I de toxicitate (Simpson și Simpson, 1969). Insecticidul organofosforic Diazinon (fig. 24—4), care are toxicitate mai mică pentru om și animalele domestice (face parte din grupa a III-a de toxicitate), poate provoca totuși intoxicații uneori grave, cînd este absorbit în cantitate mare (Namba și colab., 1971). Insecticidul organofosforic Dipterex (fig. 24—5), foarte utilizat în pomicultură, legumicultură, viticultură și în culturile de cîmp, pentru combaterea dipterelor, lepidopterelor etc., ca și pentru combaterea muștei de casă, este unul din organofosforicele cele mai puțin toxice pentru om și animalele domestice ($DL_{50}$ la șobolan este de 450—500 mg/kg). Cu toate acestea, au fost semnalate cazuri de intoxicație la om, în care a fost reprodusă aproape întreaga simptomatologie a intoxicațiilor cu pesticide organofosforice (Tabakova, 1969 ; Tobin, 1971). Ingestia unei doze medii, de 40 mg/kg Dipterex, produce intoxicații ușoare, iar ingestia unei doze de 80—600 mg/kg, la om, intoxicații severe. Stadiile intoxicației acute severe cu Dipterex se succed după cum urmează (Vernik, 1968) : comă, în primele 24 de ore ; tulburări viscerale severe, în următoarele

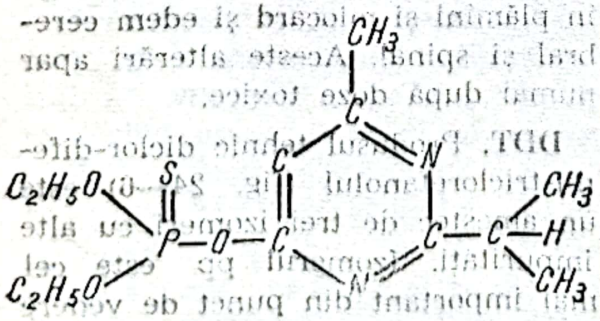

*Fig. 24—4 — Diazinonul.*

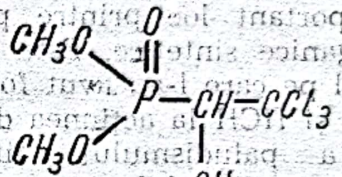

*Fig. 24—5 — Dipterexul.*

nimic specific. S-au încercat : corticosteroizii, cisteina, cisteamina, acidul epsilon-amino-caproic și vitamina PP. Acidoza se combate prin administrarea de THAM. Ce nu trebuie făcut : administrarea de narcotice naturale sau sintetice de orice tip ; subdozarea atropinizării (există mai degrabă pericolul subdozării decît al supradozării, deoarece subdozarea expune bolnavul în permanență la recidiva edemului pulmonar acut și a insuficienței respiratorii acute) ; barbituricele, fenotiazinele sau alte droguri care au proprietatea de a deprima respirația sînt contraindicate (nevoia de sedare arată o atropinizare inadecvată).

**Alte substanțe organofosforice.** După cum se poate constata din tabelul 24—1, din grupa I de toxicitate mai fac parte, în afară de paration, următoarele substanțe : etilparation, metilparation, disulfoton, fosfamidon, monocrotofos, dicrotofos, metamidofos, quinalfos, azinfos-etil. Intoxicațiile cu aceste substanțe organofosforice produc tulburări clinice asemănătoare cu cele provocate de paration, deoarece ele acționează prin aceleași mecanisme, respectiv inhibarea acetilcolinesterazei. Astfel, intoxicația acută cu monocrotofos se soldează cu simptome și semne identice cu cele date de celelalte organofosforice din grupa I de toxicitate (Simpson și Simpson, 1969). Insecticidul organofosforic Diazinon (fig. 24—4), care are toxicitate mai mică pentru om și animalele domestice (face parte din grupa a III-a de toxicitate), poate provoca totuși intoxicații uneori grave, cînd este absorbit în cantitate mare (Namba și colab., 1971). Insecticidul organofosforic Dipterex (fig. 24—5), foarte utilizat în pomicultură, legumicultură, viticultură și în culturile de cîmp, pentru combaterea dipterelor, lepidopterelor etc., ca și pentru combaterea muștei de casă, este unul din organofosforicele cele mai puțin toxice pentru om și animalele domestice ($DL_{50}$ la șobolan este de 450—500 mg/kg). Cu toate acestea, au fost semnalate cazuri de intoxicație la om, în care a fost reprodusă aproape întreaga simptomatologie a intoxicațiilor cu pesticide organofosforice (Tabakova, 1969 ; Tobin, 1971). Ingestia unei doze medii, de 40 mg/kg Dipterex, produce intoxicații ușoare, iar ingestia unei doze de 80—600 mg/kg, la om, intoxicații severe. Stadiile intoxicației acute severe cu Dipterex se succed după cum urmează (Vernik, 1968) : comă, în primele 24 de ore ; tulburări viscerale severe, în următoarele

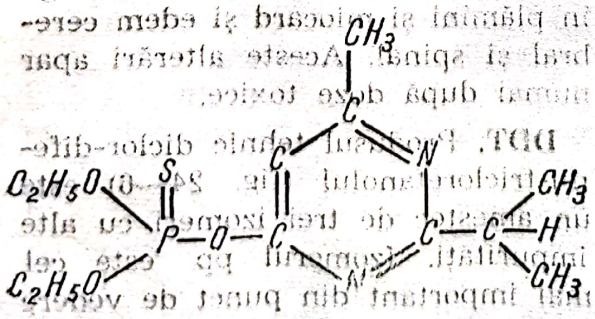

*Fig. 24—4 — Diazinonul.*

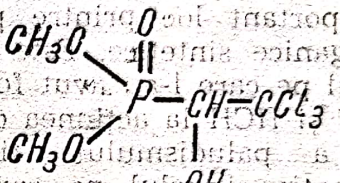

*Fig. 24—5 — Dipterexul.*

48—72 de ore ; excitație psihomotorie, timp de 4—5 zile ; remisiunea simptomelor și semnelor de intoxicație, în următoarele 7—16 zile, cu sau fără polinevrite sechelare. Tratamentul este asemănător celui din intoxicația cu paration.

## Pesticide organoclorurate

Insecticidele organoclorurate, care au început să fie sintetizate în cantități mari din anul 1939, ocupă cel mai important loc printre pesticidele organice sintetice. Este cunoscut rolul pe care l-au avut folosirea de DDT și HCH la acțiunea de eradicare a paludismului, tifosului exantematic și rolul pe care-l au pentru protecția plantelor. Aceste insecticide sînt solubile în dizolvanți organici, se condiționează sub numeroase forme și se folosesc și în amestecuri cu fungicidele sau cu diferite substanțe sinergetice. Majoritatea insecticidelor organoclorurate au o mare sferă de acțiune, distrugînd nu numai insectele dăunătoare, ci și pe cele folositoare, ca de exemplu albina. Datorită stabilității lor chimice, insecticidele organoclorurate lasă reziduuri pe produsele alimentare provenite din culturile tratate, reziduuri care produc intoxicații cronice la om și animalele care le consumă (Ecobichon, 1970 ; Ștefan, 1972). De aceea, în foarte multe țări s-au luat măsuri severe pentru a se interzice aplicarea lor cu 3—6 săptămîni înainte de recoltare. S-a constatat că datorită solubilității lor în grăsimi, insecticidele organoclorurate se pot acumula în grăsimea și carnea animalelor ; omul, hrănindu-se cu carnea acestor animale, poate prezenta stări de intoxicație cronică. Din această cauză, în unele țări s-a interzis utilizarea insecticidelor organoclorurate, iar în altele, a fost limitată. Dar deși concentrațiile DDT în grăsimea celor care mînuiesc această substanță sînt de 50 de ori mai mari decît la populație în general, fenomenele de toxicitate la om nu apar decît cu ocazia expunerilor masive la aceste substanțe (Jukes, 1974). Mecanismul de acțiune a insecticidelor organoclorurate nu este complet lămurit, chiar după trei decade de folosire a acestora. Intoxicația acută la insecte, păsări și mamifere se caracterizează prin hiperexcitabilitate, spasme musculare, tremor, ataxie, perioade de apnee sau/și dispnee, convulsii tonice intermitente însoțite de opistotonus, convulsii clonice, slăbiciune, prostrație și comă. Aceste simptome arată că insecticidele organoclorurate acționează atît la nivelul sistemului nervos central, cît și periferic. Se pare că organocloruratele acționează îndeosebi asupra cerebelului și nervilor motori periferici. La om, intoxicația acută cu acestea produce : vărsături, diaree, mioză, vertij, tahicardie, respirații superficiale, apnee, distensie abdominală, fasciculații musculare, hiperreflectivitate osteotendinoasă, comă, spasme tonico-clonice și crize convulsive (Haun și Cueto, 1967). Intoxicația cronică provoacă necroză hepatocelulară, degenerescență tubulo-renală, discrazie sanguină, microhemoragii în plămîni și miocard și edem cerebral și spinal. Aceste alterări apar numai după doze toxice.

**DDT.** Produsul tehnic diclor-difenil-tricloretanolul (fig. 24—6) este un amestec de trei izomeri cu alte impurități. Izomerul pp′ este cel mai important din punct de vedere al acțiunii lui biologice. Substanța

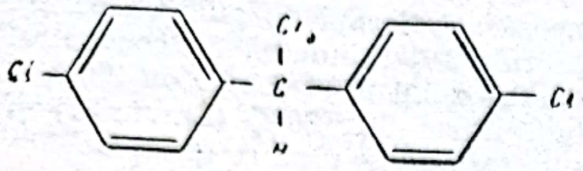

*Fig. 24—6* — DDT.

pură este o pulbere de culoare albă, care se prezintă sub formă de cristale aciculare sau tubulare. Este solubil în cei mai mulţi solvenţi organici. Se condiţionează în pulbere pentru prăfuit 5% (Detox-5), concentrat emulsionabil 25% (Detox-25) şi lichid pentru stropiri ultrafine 13% (Omicid), respectiv 16% şi 32% (Defotox-16, Defotox-32). CMA este de 1 mg/mc iar concentraţia medie este egală cu 0,5 mg/mc.

*Toxicitate.* Absorbţia de DDT diferă de la un preparat la altul. Astfel, pulberea şi suspensiile apoase se absorb în cantităţi minime prin tubul digestiv, tractul respirator şi piele. Este de reţinut că uleiurile, grăsimile şi solvenţii acestora accelerează absorbţia de DDT, chiar prin pielea intactă. După absorbţie, DDT este legat şi vehiculat de proteinele plasmatice (Morgan şi colab., 1972). Fenomenele toxice apar după o doză orală de DDT de 10 mg/kg, iar doza de 16 mg/kg poate produce convulsii. $DL_{50}$ este, la şobolani, de 250 mg/kg. În multe cazuri, toxicitatea DDT-ului este dată de solventul folosit, ca de exemplu distilaţii de petrol. La om, DDT acţionează în primul rînd asupra sistemului nervos central şi îndeosebi asupra cerebelului şi cortexului motor. Experienţe pe axoni izolaţi arată că DDT acţionează asupra nervilor periferici, dar nu s-a putut stabili o corelaţie între acţiunea centrală şi cea periferică a toxicului (Joy, 1973). La om, nu s-au descris leziuni hepatice şi renale după intoxicaţia acută cu DDT. S-a constatat că la mamele expuse la DDT, toxicul poate fi prezent în lapte, punînd astfel în pericol viaţa copilului (Siyali, 1973).

*Simptome şi semne.* După aproximativ 2—3 ore de la ingestia unei doze toxice de DDT, apar semne de irtiaţie gastrică, manifestată prin greţuri şi vărsături şi mai tîrziu, în unele cazuri, diaree. Primele simptome şi semne nervoase constau în parestezii, întîi la nivelul buzelor, limbii şi feţei, apoi şi în alte părţi ale corpului. Acestea sînt urmate de tremurături, care apar întîi la nivelul gîtului şi capului şi îndeosebi la nivelul pleoapelor. Bolnavul acuză stare de rău general, cefalee, oboseală, ataxie şi confuzie. La doze mari de toxic se instalează convulsiile tonice şi clonice şi starea comatoasă. DDT provoacă tulburări de ritm cardiac, inclusiv fibrilaţie ventriculară, şi moarte subită prin sensibilizarea miocardului la epinefrina endogenă. Moartea se produce, de regulă, prin insuficienţă respiratorie provocată de paralizia medulară. Evoluţia este în general favorabilă : în formele medii, simptomatologia se remite în 24 de ore, iar în cele severe, după 2—3 zile. Rareori, bolnavii prezintă stare de slăbiciune şi paralizii persistente, timp de cîteva săptămîni. În unele cazuri, tabloul clinic poate fi modificat sau mascat de acţiunea solvenţilor care vehiculează DDT-ul şi care au acţiune toxică proprie, manifestată îndeosebi prin narcoză.

*Tratamentul.* În intoxicaţia prin ingestie, cînd bolnavul nu este în iminenţă de convulsii, se aplică spă-

Scanned with OKEN Scanner

lătura gastrică (p. 101), după care se administrează, pe sonda gastrică, un purgativ salin. Uleiul de ricin este contraindicat, datorită liposolubilității toxicului. Din aceleași considerente, se evită grăsimile și laptele din alimentația intoxicatului, în primele 24 de ore. Se tratează intensiv convulsiile (p. 180) și se evită administrarea de adrenalină sau alte amine simpatomimetice care pot precipita fibrilația ventriculară.

**Hexaclorciclohexanul și lindanul.** Hexaclorciclohexanul sau HCH (fig. 24—7) este, din punct de vedere chi-

*Fig. 24—7 — Hexaclorciclohexanul și lindanul.*

mic, un ciclohexan clorurat. Produsul tehnic este un amestec de cinci izomeri, care se găsesc aproximativ în următoarele proporții: izomerul alfa, 65—70%; beta 6—8%; gamma, 12—15%; delta, 2—5%; alți izomeri, 5—10%. La noi în țară, HCH se folosește sub formă de pulbere 1,5% și 3% (Heclotox 3), concentrat emulsionabil cu un conținut de minimum 10% izomer gamma (Entomoxan). CMA = 0,5 mg/mc, iar concentrația medie este de 0,3 mg/mc. Lindanul, izomerul gamma al HCH-ului, conține, în stare pură, 99% substanță activă. Se condiționează sub formă de pulbere pentru prăfuit 3% (Lindatox 3), concentrat emulsionabil 20% (Lindatox 20), volum ultraredus 20% (Linvur 1) și sub formă de produs granulat 5% (Geolin 5G), soluții în dizolvanți petroliferi. Lindanul se folosește singur sau în amestec cu fungicide în zootehnie, agricultură, depozite de cereale, în scop igienic și de uz casnic, avînd avantajul, față de HCH tehnic, că nu imprimă alimentelor nici gust, nici miros neplăcute.

*Toxicitate.* Toxicitatea izomerilor HCH este diferită. Astfel, izomerii alfa și gamma stimulează sistemul nervos central, iar izomerii beta și delta îl deprimă în așa fel, încît, în amestec, ei se pot comporta ca antidoturi farmacodinamice unul față de altul. La om, doza medie letală de HCH este de 400 mg/kg, iar cea de lindan, de numai 125 mg/kg. Hexaclorciclohexanul se absoarbe pe cale digestivă, pulmonară și transcutanată. Apariția simptomatologiei intoxicației acute este mai rapidă după ingestia de lindan decît de HCH. Intoxicația cu doze mari de HCH provoacă moartea după mai multe zile, iar cea cu doze mari de lindan pur, în 24 de ore sau chiar mai puțin. Spre deosebire de DDT, HCH și lindanul nu produc intoxicații cronice și nici fenomenul de cumulare.

*Simptome și semne.* Ingestia de HCH tehnic sau de lindan produce tulburări asemănătoare celor din intoxicația cu DDT: grețuri, vărsături, neliniște, spasme musculare, ataxie și convulsii tonico-clonice. Se instalează apoi deprimarea nervoasă centrală, cu semne de insuficiență respiratorie de origine centrală. La cîteva ore după expunerea la doze to-

lătura gastrică (p. 101), după care se administrează, pe sonda gastrică, un purgativ salin. Uleiul de ricin este contraindicat, datorită liposolubilităţii toxicului. Din aceleaşi considerente, se evită grăsimile şi laptele din alimentaţia intoxicatului, în primele 24 de ore. Se tratează intensiv convulsiile (p. 180) şi se evită administrarea de adrenalină sau alte amine simpatomimetice care pot precipita fibrilaţia ventriculară.

**Hexaclorciclohexanul şi lindanul.** Hexaclorciclohexanul sau HCH (fig. 24—7) este, din punct de vedere chi-

*Fig. 24—7* — Hexaclorciclohexanul şi lindanul.

mic, un ciclohexan clorurat. Produsul tehnic este un amestec de cinci izomeri, care se găsesc aproximativ în următoarele proporţii: izomerul alfa, 65—70%; beta 6—8%; gamma, 12—15%; delta, 2—5%; alţi izomeri, 5—10%. La noi în ţară, HCH se foloseşte sub formă de pulbere 1,5% şi 3% (Heclotox 3), concentrat emulsionabil cu un conţinut de minimum 10% izomer gamma (Entomoxan). CMA = 0,5 mg/mc, iar concentraţia medie este de 0,3 mg/mc. Lindanul, izomerul gamma al HCH-ului, conţine, în stare pură, 99% substanţă activă. Se condiţionează sub formă de pulbere pentru prăfuit 3% (Lindatox 3), concentrat emulsionabil 20% (Lindatox 20), volum ultraredus 20% (Linvur 1) şi sub formă de produs granulat 5% (Geolin 5G), soluţii în dizolvanţi petroliferi. Lindanul se foloseşte singur sau în amestec cu fungicide în zootehnie, agricultură, depozite de cereale, în scop igienic şi de uz casnic, avînd avantajul, faţă de HCH tehnic, că nu imprimă alimentelor nici gust, nici miros neplăcute.

*Toxicitate.* Toxicitatea izomerilor HCH este diferită. Astfel, izomerii alfa şi gamma stimulează sistemul nervos central, iar izomerii beta şi delta îl deprimă în aşa fel, încît, în amestec, ei se pot comporta ca antidoturi farmacodinamice unul faţă de altul. La om, doza medie letală de HCH este de 400 mg/kg, iar cea de lindan, de numai 125 mg/kg. Hexaclorciclohexanul se absoarbe pe cale digestivă, pulmonară şi transcutanată. Apariţia simptomatologiei intoxicaţiei acute este mai rapidă după ingestia de lindan decît de HCH. Intoxicaţia cu doze mari de HCH provoacă moartea după mai multe zile, iar cea cu doze mari de lindan pur, în 24 de ore sau chiar mai puţin. Spre deosebire de DDT, HCH şi lindanul nu produc intoxicaţii cronice şi nici fenomenul de cumulare.

*Simptome şi semne.* Ingestia de HCH tehnic sau de lindan produce tulburări asemănătoare celor din intoxicaţia cu DDT: greţuri, vărsături, nelinişte, spasme musculare, ataxie şi convulsii tonico-clonice. Se instalează apoi deprimarea nervoasă centrală, cu semne de insuficienţă respiratorie de origine centrală. La cîteva ore după expunerea la doze to-

lătura gastrică (p. 101), după care se administrează, pe sonda gastrică, un purgativ salin. Uleiul de ricin este contraindicat, datorită liposolubilității toxicului. Din aceleași considerente, se evită grăsimile și laptele din alimentația intoxicatului, în primele 24 de ore. Se tratează intensiv convulsiile (p. 180) și se evită administrarea de adrenalină sau alte amine simpatomimetice care pot precipita fibrilația ventriculară.

**Hexaclorciclohexanul și lindanul.** Hexaclorciclohexanul sau HCH (fig. 24—7) este, din punct de vedere chi-

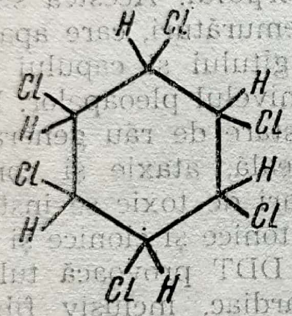

*Fig. 24—7 — Hexaclorciclohexanul și lindanul.*

mic, un ciclohexan clorurat. Produsul tehnic este un amestec de cinci izomeri, care se găsesc aproximativ în următoarele proporții : izomerul alfa, 65—70% ; beta 6—8% ; gamma, 12—15% ; delta, 2—5% ; alți izomeri, 5—10%. La noi în țară, HCH se folosește sub formă de pulbere 1,5% și 3% (Heclotox 3), concentrat emulsionabil cu un conținut de minimum 10% izomer gamma (Entomoxan). CMA = 0,5 mg/mc, iar concentrația medie este de 0,3 mg/mc. Lindanul, izomerul gamma al HCH-ului, conține, în stare pură, 99% substanță activă. Se condiționează sub formă de pulbere pentru prăfuit 3% (Lindatox 3), concentrat emulsionabil 20% (Lindatox 20), volum ultraredus 20% (Linvur 1) și sub formă de produs granulat 5% (Geolin 5G), soluții în dizolvanți petroliferi. Lindanul se folosește singur sau în amestec cu fungicide în zootehnie, agricultură, depozite de cereale, în scop igienic și de uz casnic, avînd avantajul, față de HCH tehnic, că nu imprimă alimentelor nici gust, nici miros neplăcute.

*Toxicitate.* Toxicitatea izomerilor HCH este diferită. Astfel, izomerii alfa și gamma stimulează sistemul nervos central, iar izomerii beta și delta îl deprimă în așa fel, încît, în amestec, ei se pot comporta ca antidoturi farmacodinamice unul față de altul. La om, doza medie letală de HCH este de 400 mg/kg, iar cea de lindan, de numai 125 mg/kg. Hexaclorciclohexanul se absoarbe pe cale digestivă, pulmonară și transcutanată. Apariția simptomatologiei intoxicației acute este mai rapidă după ingestia de lindan decît de HCH. Intoxicația cu doze mari de HCH provoacă moartea după mai multe zile, iar cea cu doze mari de lindan pur, în 24 de ore sau chiar mai puțin. Spre deosebire de DDT, HCH și lindanul nu produc intoxicații cronice și nici fenomenul de cumulare.

*Simptome și semne.* Ingestia de HCH tehnic sau de lindan produce tulburări asemănătoare celor din intoxicația cu DDT : grețuri, vărsături, neliniște, spasme musculare, ataxie și convulsii tonico-clonice. Se instalează apoi deprimarea nervoasă centrală, cu semne de insuficiență respiratorie de origine centrală. La cîteva ore după expunerea la doze to-

Scanned with OKEN Scanner

xice, în timpul stropirii cu HCH dizolvat în solvent de petrol, bolnavii prezintă paloare, frison, febră, cefalee severă, transpiraţii profuze, tulburări de echilibru şi de sensibilitate profundă, spasme musculare, pareze, exagerarea reflexelor osteotendinoase, ataxie, tremor, asinergie, confuzie mintală cu delir şi mişcări coreice şi atetozice. Au fost semnalate cazuri care au prezentat diminuarea acuităţii vizuale pînă la cecitate, probabil prin nevrită optică. Ingestia de HCH produce o simptomatologie caracterizată prin vărsături, dureri abdominale, diaree, tremor, convulsii tonico-clonice, dispnee şi cianoză. Expunerea la vapori de lindan, ca şi la produşii de descompunere la căldură ai acestuia, provoacă cefalee, greaţă, vărsături, iritaţia mucoasei nazale, oculare şi faringiene. Expunerea repetată la lindan poate produce agranulocitoză şi chiar anemie aplastică, ce pot agrava evoluţia intoxicaţiei, ducînd la exitus.

*Tratamentul* este asemănător cu cel din intoxicaţia cu DDT: spălătura gastrică (p. 101), urmată de administrarea de purgativ salin, internare în spital şi supraveghere medicală, terapia intensivă a convulsiilor (p. 180). Folosirea epinefrinei este contraindicată, deoarece poate precipita fibrilaţia ventriculară.

**Clordanul şi heptaclorul.** Clordanul (fig. 24—8) şi heptaclorul (fig. 24—9) sînt hidrocarburi policiclice clorurate. Insecticidele din acest grup, din care mai fac parte şi altele (Aldrin, Dieldrin, Izodrin, Endrin), au caracteristic, pentru structura chimică, prezenţa unei „punţi" metilenice. Clordanul se prezintă sub

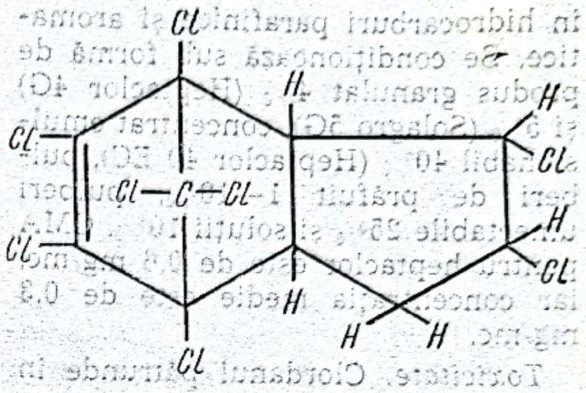

*Fig. 24—8 — Clordanul.*

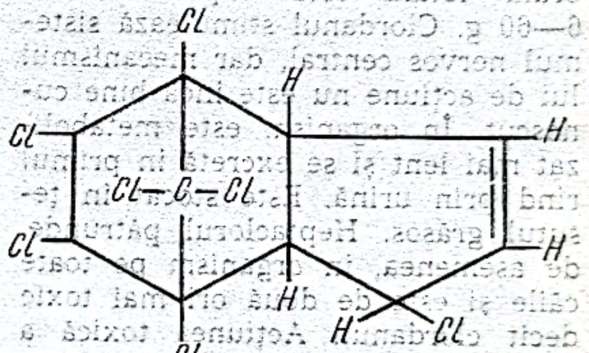

*Fig. 24—9 — Heptaclorul.*

forma unui lichid vîscos, de culoarea chihlimbarului, cu miros de cedru. Este insolubil în apă, dar solubil în majoritatea dizolvanţilor organici. Se condiţionează sub formă de pulbere muiabilă (40—50%), concentrate emulsionabile (25—72%), soluţie în distilaţi de petrol (0,2—20%) şi pulbere de prăfuit (2—10% substanţă activă). Heptaclorul a fost izolat din produsele secundare ce se formează la prepararea clordanului tehnic şi are o structură asemănătoare cu a acestuia. Produsul tehnic este un amestec de 67% heptaclor şi 33% substanţe înrudite, printre care clordanul şi altele. Heptaclorul este insolubil în apă şi uşor solubil

xice, în timpul stropirii cu HCH dizolvat în solvent de petrol, bolnavii prezintă paloare, frison, febră, cefalee severă, transpirații profuze, tulburări de echilibru și de sensibilitate profundă, spasme musculare, pareze, exagerarea reflexelor osteotendinoase, ataxie, tremor, asinergie, confuzie mintală cu delir și mișcări coreice și atetozice. Au fost semnalate cazuri care au prezentat diminuarea acuității vizuale pînă la cecitate, probabil prin nevrită optică. Ingestia de HCH produce o simptomatologie caracterizată prin vărsături, dureri abdominale, diaree, tremor, convulsii tonico-clonice, dispnee și cianoză. Expunerea la vapori de lindan, ca și la produșii de descompunere la căldură ai acestuia, provoacă cefalee, greață, vărsături, iritația mucoasei nazale, oculare și faringiene. Expunerea repetată la lindan poate produce agranulocitoză și chiar anemie aplastică, ce pot agrava evoluția intoxicației, ducînd la exitus.

*Tratamentul* este asemănător cu cel din intoxicația cu DDT : spălătura gastrică (p. 101), urmată de administrarea de purgativ salin, internare în spital și supraveghere medicală, terapia intensivă a convulsiilor (p. 180). Folosirea epinefrinei este contraindicată, deoarece poate precipita fibrilația ventriculară.

**Clordanul și heptaclorul.** Clordanul (fig. 24—8) și heptaclorul (fig. 24—9) sînt hidrocarburi policiclice clorurate. Insecticidele din acest grup, din care mai fac parte și altele (Aldrin, Dieldrin, Izodrin, Endrin), au caracteristic, pentru structura chimică, prezența unei „punți" metilenice. Clordanul se prezintă sub

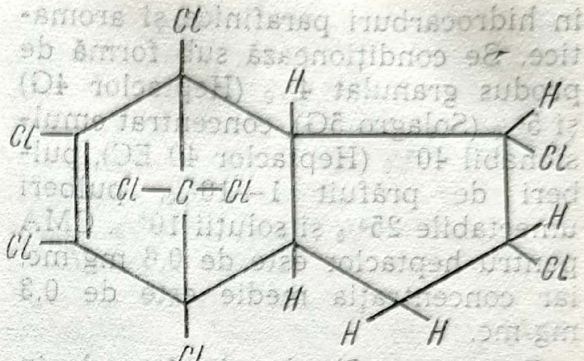

*Fig. 24—8 — Clordanul.*

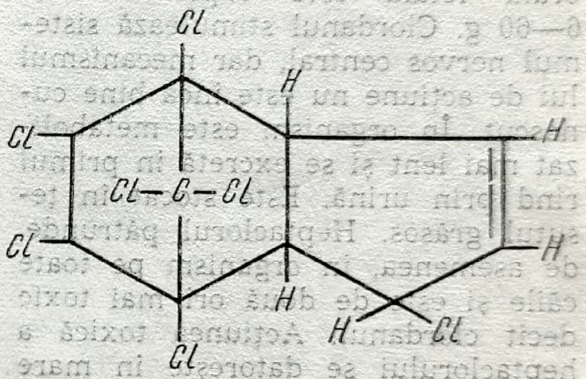

*Fig. 24—9 — Heptaclorul.*

forma unui lichid vîscos, de culoarea chihlimbarului, cu miros de cedru. Este insolubil în apă, dar solubil în majoritatea dizolvanților organici. Se condiționează sub formă de pulbere muiabilă (40—50%), concentrate emulsionabile (25—72%), soluție în distilați de petrol (0,2—20%) și pulbere de prăfuit (2—10% substanță activă). Heptaclorul a fost izolat din produsele secundare ce se formează la prepararea clordanului tehnic și are o structură asemănătoare cu a acestuia. Produsul tehnic este un amestec de 67% heptaclor și 33% substanțe înrudite, printre care clordanul și altele. Heptaclorul este insolubil în apă și ușor solubil

xice, în timpul stropirii cu HCH dizolvat în solvent de petrol, bolnavii prezintă paloare, frison, febră, cefalee severă, transpirații profuze, tulburări de echilibru și de sensibilitate profundă, spasme musculare, pareze, exagerarea reflexelor osteotendinoase, ataxie, tremor, asinergie, confuzie mintală cu delir și mișcări coreice și atetozice. Au fost semnalate cazuri care au prezentat diminuarea acuității vizuale pînă la cecitate, probabil prin nevrită optică. Ingestia de HCH produce o simptomatologie caracterizată prin vărsături, dureri abdominale, diaree, tremor, convulsii tonico-clonice, dispnee și cianoză. Expunerea la vapori de lindan, ca și la produșii de descompunere la căldură ai acestuia, provoacă cefalee, greață, vărsături, iritația mucoasei nazale, oculare și faringiene. Expunerea repetată la lindan poate produce agranulocitoză și chiar anemie aplastică, ce pot agrava evoluția intoxicației, ducînd la exitus.

*Tratamentul* este asemănător cu cel din intoxicația cu DDT: spălătura gastrică (p. 101), urmată de administrarea de purgativ salin, internare în spital și supraveghere medicală, terapia intensivă a convulsiilor (p. 180). Folosirea epinefrinei este contraindicată, deoarece poate precipita fibrilația ventriculară.

**Clordanul și heptaclorul.** Clordanul (fig. 24—8) și heptaclorul (fig. 24—9) sînt hidrocarburi policiclice clorurate. Insecticidele din acest grup, din care mai fac parte și altele (Aldrin, Dieldrin, Izodrin, Endrin), au caracteristic, pentru structura chimică, prezența unei „punți" metilenice. Clordanul se prezintă sub

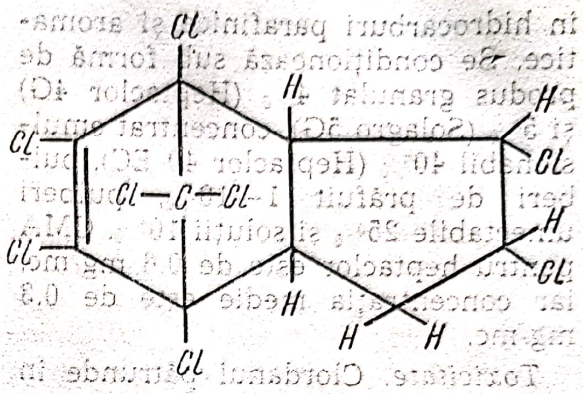

*Fig. 24—8* — Clordanul.

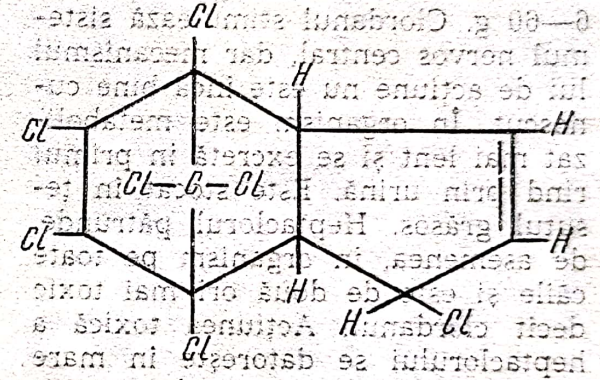

*Fig. 24—9* — Heptaclorul.

forma unui lichid vîscos, de culoarea chihlimbarului, cu miros de cedru. Este insolubil în apă, dar solubil în majoritatea dizolvanților organici. Se condiționează sub formă de pulbere mujabilă (40—50%), concentrate emulsionabile (25—72%), soluție în distilați de petrol (0,2—20%) și pulbere de prăfuit (2—10% substanță activă). Heptaclorul a fost izolat din produsele secundare ce se formează la prepararea clordanului tehnic și are o structură asemănătoare cu a acestuia. Produsul tehnic este un amestec de 67% heptaclor și 33% substanțe înrudite, printre care clordanul și altele. Heptaclorul este insolubil în apă și ușor solubil

în hidrocarburi parafinice și aromatice. Se condiționează sub formă de produs granulat 4% (Heptaclor 4G) și 5% (Solagro 5G), concentrat emulsionabil 40% (Heptaclor 40 EC), pulberi de prăfuit 1—10%, pulberi umectabile 25% și soluții 10%. CMA pentru heptaclor este de 0,6 mg/mc, iar concentrația medie este de 0,3 mg/mc.

*Toxicitate.* Clordanul pătrunde în organism pe cale digestivă, cutanată și respiratorie. Se estimează că doza orală letală este cuprinsă între 6—60 g. Clordanul stimulează sistemul nervos central, dar mecanismul lui de acțiune nu este încă bine cunoscut. În organism este metabolizat mai lent și se excretă în primul rînd prin urină. Este stocat în țesutul grăsos. Heptaclorul pătrunde, de asemenea, în organism pe toate căile și este de două ori mai toxic decît clordanul. Acțiunea toxică a heptaclorului se datorește în mare parte unui produs de oxidare „epoxid". Acest produs se formează și în sol, de unde poate trece în organismul ierbivorelor hrănite cu produse contaminate cu heptaclor și epoxid, iar de aici, în laptele acestora. În intoxicația acută experimentală pe animale, heptaclorul produce necroză hepatocelulară. Ca și DDT și Clordanul, heptaclorul produce fenomene de inducție enzimatică la nivelul microzomilor hepatici.

*Simptome și semne.* Clordanul și heptaclorul produc simptome și semne asemănătoare cu cele pe care le provoacă DDT, dar cu durată mai mare decît în cazul acestuia din urmă. Intoxicații prezintă semne de hiperexcitabilitate nervoasă de origine centrală, convulsii și tremor, urmate de fenomene de deprimare nervoasă (Barnes, 1967). Desfășurarea simptomatologiei este ciclică: fazele de excitație alternează cu cele de deprimare. Ingestia de clordan produce fenomene de gastroenterită severă.

*Tratamentul* este, ca și în cazul intoxicației cu DDT, simptomatic și de susținere. În cazul contaminării pielii, se curăță tegumentele cu apă și săpun. În intoxicația prin ingestie, cînd bolnavul nu este în imineță de convlusii, se aplică spălătură gastrică (p. 101), urmată de administrarea de purgativ salin și de cărbune activat (p. 76). Se tratează intensiv convulsiile (p. 180) și insuficiența respiratorie (p. 142). Intoxicații trebuie ținuți în repaus la pat pînă la vindecarea lor completă.

**Toxafenul** este un amestec de derivați cloruați ai camfenului (camfen clorat 60%), în care predomină octaclorocamfenul. Unele produse tehnice conțin pînă la 175 de compuși cloruați cu 10 atomi de carbon (Casida și colab., 1974). Toxafenul se condiționează sub formă de pulbere de prăfuit 10% (Melipax 10) și alte preparate. CMA = 0,5 mg/mc; concentrația medie = 0,3 mg/mc.

*Toxicitate.* Toxafenul se absoarbe prin pielea intactă, tractul respirator și tractul gastrointestinal. Absorbția digestivă este facilitată de ingestia concomitentă de grăsimi, care solubilizează toxicul. Toxicitatea toxafenului este de patru ori mai mare decît a DDT-ului, doza letală pentru un adult fiind de aproximativ 7 g substanță activă. Este detoxificat lent în ficat, prin sulfo- și glucuronoconjugare. Se acumulează în țesutul grăsos și se excretă prin lapte. Toxafenul stimulează sistemul nervos central.

*Simptome și semne.* Intoxicația acută cu toxafen se caracterizează

Scanned with OKEN Scanner

în esenţă prin : fibrilaţii musculare, salivaţie, vărsături, convulsii tonico-clonice, spasme musculare tonice, insuficienţă respiratorie acută şi comă. Greaţa şi vărsăturile, prezente în unele cazuri, sînt de natură reflexă, deoarece toxicul nu produce iritaţia mucoasei gastrointestinale. În formele severe, simptomatologia survine brusc, după o perioadă de latenţă de cîteva ore. Bolnavul prezintă convulsii generalizate, cianoză şi pierderea cunoştinţei. Evoluţia poate fi fatală în 1—8 ore.

*Tratamentul* este asemănător cu cel din intoxicaţiile cu celelalte insecticide organoclorurate : spălătură gastrică (p. 101), administrarea de purgativ salin pe sondă gastrică (p. 105), spălarea tegumentelor contaminate cu apă şi săpun, tratamentul intensiv al convulsiilor (p. 180). Intoxicaţii trebuie feriţi de stimuli externi, care pot precipita accesele convulsive. Administrarea de grăsimi comestibile şi de adrenalină trebuie evitată pentru considerentele amintite.

## Alte pesticide

(în ordine alfabetică)

*Acidul cianhidric* se foloseşte astăzi pe scară mai restrînsă ca insecticid. Clinica şi tratamentul intoxicaţiei acute cu acid cianhidric sînt tratate în capitolul 18.

*Acidul diclorofenoxiacetic* este cunoscut sub denumirea de 2,4-D. Se foloseşte sub formă de sare de sodiu (Diclordon), care se prezintă sub formă de pulbere alb-gălbuie, cristalină, cu miros fenolic. 2,4-D are toxicitate scăzută, valorile $DL_{50}$ fiind cuprinse între 300 şi 700 mg/kg. Acidul diclorofenoxiacetic este mai toxic decît sarea de sodiu a acestuia. Cazurile de intoxicaţie la om cu acest pesticid sînt rare. Neilsen şi colab. (1965), au descris cazul unui bolnav care a prezentat convulsii generalizate, iar examenul anatomopatologic post-mortem a pus în evidenţă o hiperemie nespecifică la nivelul plămînilor, ficatului şi creierului. Absorbţia percutanată poate determina neuropatie periferică şi semne generale ca : oboseală, greaţă, vărsături, anorexie, diaree, fasciculaţii musculare şi dureri în extremităţi. Neuropatia se vindecă după mai mulţi ani. Ingestia de doze toxice de 2,4-D provoacă stare de oboseală, slăbiciune musculară, anorexie, convulsii, comă, mioză. Moartea se poate produce prin fibrilaţie ventriculară. În unele cazuri, se produce hipotensiune arterială severă, care progresează către şoc şi acidoză metabolică. La bolnavii care nu sînt în iminenţă de convulsii, se practică spălătura gastrică şi se aplică terapia simptomatică şi de susţinere, care vizează : convulsiile (p. 180), şocul (p. 155), tulburările de ritm, inclusiv fibrilaţia ventriculară (p. 154). Adrenalina trebuie evitată, deoarece poate declanşa fibrilaţie ventriculară.

*Alfanaftiltioureea* este o substanţă raticidă, cunoscută sub numele de Antu. Se prezintă sub formă de pulbere albastră-cenuşie, foarte solubilă în apă, fără miros perceptibil şi cu gust amar. Antu nu este toxic pentru om, decît în doze foarte mari. Experienţe pe maimuţă au arătat că doza medie letală, administrată oral, este de 4 g/kg. Într-un caz comunicat de Cimbal (1952), intoxicatul a prezentat, după o oră de la ingestia a 15 g de Antu, nelinişte, stare ebrioasă, nistagmus orizontal, semne de iritaţie a conjunctivelor şi

Scanned with OKEN Scanner

a mucoasei faringiene. Tratamentul constă în spălătură gastrică (p. 101), urmată de un purgativ salin. Terapia simptomatică și de susținere se aplică de la caz la caz. Trebuie să se evite aportul de lichide în exces pentru prevenirea edemului pulmonar lezional.

*Bioxidul de sulf.* Vezi capitolul 18.

*Bromura de metil.* Vezi capitolul 22.

*Carbamații și tiocarbamații* sînt compuși organici, derivați ai acidului carbamic și ditiocarbamic, folosiți ca insecticide, acaricide și ierbicide. Carbamații sînt inhibitori ai colinesterazei, dar toxicitatea lor pentru om este mult mai mică decît cea a parationului. Toxicitatea carbamaților diferă de la un compus la altul (tabelul 24—1). Sindromul clinic provocat de carbamații care inhibă colinesteraza diferă mult de cel provocat de compușii organofosforici, în primul rînd în ceea ce privește durata. Astfel, simptomele și semnele colinergice produse de intoxicația cu carbamați durează mai puțin decît cele produse de cea cu paration. Spre deosebire de organofosforice, carbamații pătrund mai greu și în cantități mai mici sau deloc în sistemul nervos central, ceea ce face ca acțiunea lor asupra acestuia să fie minimă sau chiar inexistentă. Spre deosebire de organofosforice, care inhibă colinesteraza aproape complet ireversibil, acetilcolinesteraza carbamilată (inhibată) se reactivează spontan. Din aceste considerente, administrarea de reactivatori de colinesterază în intoxicația cu carbamați nu este indicată. Reactivatorii colinesterazei se comportă diferit în intoxicațiile cu diverși carbamați. În intoxicația cu unii carbamați, atropina este potențată de oxime, dar în cea cu Carbaril, oximele nu numai că nu potențează efectele benefice ale atropinei, ci chiar cresc toxicitatea Carbarilului (Natoff și Reiff, 1973). Simptomatologia produsă de intoxicația cu carbamați seamănă cu cea produsă de intoxicația cu paration, cu diferențele menționate. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie, provocată de paralizia centrilor respiratori, bronhoconstricție extremă, paralizia mușchilor respiratori sau prin toate trei mecanismele. Tratamentul este asemănător cu cel din intoxicația cu paration, cu mențiunea că în cazul intoxicației cu Carbaril, oximele sînt contraindicate. Trebuie să se evite administrarea de rezerpină, clordiazepoxid, fenobarbital și alte deprimante centrale, care potențează intoxicația cu Carbaril.

*Compușii organomercuriali.* Dintre compușii organomercuriali, în țara noastră se folosește ca fungicid și bactericid, în agricultură în special, clorura de etilmercur (Cryptodin), care se condiționează sub formă de pulbere de prăfuit 25%. Compusul face parte din grupa I de toxicitate. Toxicitatea, simptomatologia și tratamentul în cazul expunerii la compuși organomercuriali sînt prezentate pe larg în capitolul 26.

*Compușii organici ai staniului.* Compușii organici ai staniului care se folosesc ca fungicide în țara noastră, sînt: trifenilacetatul de staniu, pulbere umectabilă 20% (Brestan 20; Liro-Stanol 20 WP), trifenilhidroxidul de staniu, care se folosește sub formă de pulbere umectabilă 50% (Du-Ter; Ucetin 050). Trifenilacetatul de staniu se prezintă sub formă de pulbere albă cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în ma-

a mucoasei faringiene. Tratamentul constă în spălătură gastrică (p. 101), urmată de un purgativ salin. Terapia simptomatică și de susținere se aplică de la caz la caz. Trebuie să se evite aportul de lichide în exces pentru prevenirea edemului pulmonar lezional.

*Bioxidul de sulf.* Vezi capitolul 18.

*Bromura de metil.* Vezi capitolul 22.

*Carbamații și tiocarbamații* sînt compuși organici, derivați ai acidului carbamic și ditiocarbamic, folosiți ca insecticide, acaricide și ierbicide. Carbamații sînt inhibitori ai colinesterazei, dar toxicitatea lor pentru om este mult mai mică decît cea a paraționului. Toxicitatea carbamaților diferă de la un compus la altul (tabelul 24—1). Sindromul clinic provocat de carbamații care inhibă colinesteraza diferă mult de cel provocat de compușii organofosforici în primul rînd în ceea ce privește durata. Astfel, simptomele și semnele colinergice produse de intoxicația cu carbamați durează mai puțin decît cele produse de cea cu paration. Spre deosebire de organofosforice, carbamații pătrund mai greu și în cantități mai mici sau deloc în sistemul nervos central, ceea ce face ca acțiunea lor asupra acestuia să fie minimă sau chiar inexistentă. Spre deosebire de organofosforice, care inhibă colinesteraza aproape complet ireversibil, acetilcolinesteraza carbamilată (inhibată) se reactivează spontan. Din aceste considerente, administrarea de reactivatori de colinesterază în intoxicația cu carbamați nu este indicată. Reactivatorii colinesterazei se comportă diferit în intoxicațiile cu diverși carbamați. În intoxicația cu unii carbamați, atropina este potențată de oxime, dar în cea cu Carbaril, oximele nu numai că nu potențează efectele benefice ale atropinei, ci chiar cresc toxicitatea Carbarilului (Natoff și Reiff, 1973). Simptomatologia produsă de intoxicații cu carbamați seamănă cu cea produsă de intoxicația cu paration, cu diferențele menționate. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie, provocată de paralizia centrilor respiratori, bronhoconstricție extremă, paralizia mușchilor respiratori sau prin toate trei mecanismele. Tratamentul este asemănător cu cel din intoxidația cu paration, cu mențiunea că în cazul intoxicației cu Carbaril, oximele sînt contraindicate. Trebuie să se evite administrarea de rezerpină, clordiazepoxid, fenobarbital și alte deprimante centrale, care potențează intoxicația cu Carbaril.

*Compușii organomercuriali.* Dintre compușii organomercuriali, în țara noastră se folosește ca fungicid și bactericid, în agricultură în special, clorura de etilmercur (Cryptodin), care se condiționează sub formă de pulbere de prăfuit 25%. Compusul face parte din grupa I de toxicitate. Toxicitatea, simptomatologia și tratamentul în cazul expunerii la compuși organomercuriali sînt prezentate pe larg în capitolul 26.

*Compușii organici ai staniului.* Compușii organici ai staniului care se folosesc ca fungicide în țara noastră, sînt: trifenilacetatul de staniu, pulbere umectabilă 20% (Brestan 20 și Liro-Stanol 20 WP), trifenilhidroxidul de staniu, care se folosește sub formă de pulbere umectabilă 50% (Du-Ter și Ucetin 050). Trifenilacetatul de staniu se prezintă sub formă de pulbere albă cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în ma-

a mucoasei faringiene. Tratamentul constă în spălătură gastrică (p. 101), urmată de un purgativ salin. Terapia simptomatică și de susținere se aplică de la caz la caz. Trebuie să se evite aportul de lichide în exces pentru prevenirea edemului pulmonar lezional.

*Bioxidul de sulf.* Vezi capitolul 18.

*Bromura de metil.* Vezi capitolul 22.

*Carbamații și tiocarbamații* sînt compuși organici, derivați ai acidului carbamic și ditiocarbamic, folosiți ca insecticide, acaricide și ierbicide. Carbamații sînt inhibitori ai colinesterazei, dar toxicitatea lor pentru om este mult mai mică decît cea a paration-ului. Toxicitatea carbamaților diferă de la un compus la altul (tabelul 24—1). Sindromul clinic provocat de carbamații care inhibă colinesteraza diferă mult de cel provocat de compușii organofosforici, în primul rînd în ceea ce privește durata. Astfel, simptomele și semnele colinergice produse de intoxicația cu carbamați durează mai puțin decît cele produse de cea cu paration. Spre deosebire de organofosforice, carbamații pătrund mai greu și în cantități mai mici sau deloc în sistemul nervos central, ceea ce face ca acțiunea lor asupra acestuia să fie minimă sau chiar inexistentă. Spre deosebire de organofosforice, care inhibă colinesteraza aproape complet ireversibil, acetilcolinesteraza carbamilată (inhibată) se reactivează spontan. Din aceste considerente, administrarea de reactivatori de colinesterază în intoxicația cu carbamați nu este indicată. Reactivatorii colinesterazei se comportă diferit în intoxicațiile cu diverși carbamați. În intoxicația cu unii carbamați, atropina este potențată de oxime, dar în ceea cu Carbaril, oximele nu numai că nu potențează efectele benefice ale atropinei, ci chiar cresc toxicitatea Carbarilului (Natoff și Reiff, 1973). Simptomatologia produsă de intoxicația cu carbamați seamănă cu cea produsă de intoxicația cu paration, cu diferențele menționate. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie, provocată de paralizia centrilor respiratori, bronhoconstricție extremă, paralizia mușchilor respiratori sau prin toate trei mecanismele. Tratamentul este asemănător cu cel din intoxicația cu paration, cu mențiunea că în cazul intoxicației cu Carbaril, oximele sînt contraindicate. Trebuie să se evite administrarea de rezerpină, clordiazepoxid, fenobarbital și alte deprimante centrale, care potențează intoxicația cu Carbaril.

*Compușii organomercuriali.* Dintre compușii organomercuriali, în țara noastră se folosește ca fungicid și bactericid, în agricultură în special, clorura de etilmercur (Cryptodin), care se condiționează sub formă de pulbere de prăfuit 25%. Compusul face parte din grupa I de toxicitate. Toxicitatea, simptomatologia și tratamentul în cazul expunerii la compuși organomercuriali sînt prezentate pe larg în capitolul 26.

*Compușii organici ai staniului.* Compușii organici ai staniului care se folosesc ca fungicide în țara noastră, sînt : trifenilacetatul de staniu, pulbere umectabilă 20% (Brestan 20 ; Liro-Stanol 20 WP), trifenilhidroxidul de staniu, care se folosește sub formă de pulbere umectabilă 50% (Du-Ter ; Ucetin 050). Trifenilacetatul de staniu se prezintă sub formă de pulbere albă cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în ma-

joritatea solvenților organici. Trifenilhidroxidul de staniu, introdus ca fungicid agricol în anul 1960 în Olanda, se prezintă sub forma unei pulberi albe cristaline, practic insolubilă în apă și în majoritatea solvenților organici. Deși aceste substanțe fac parte din grupa a II-a de toxicitate, la om, n-au fost comunicate cazuri de intoxicații cu compuși organici ai staniului. Experimental, compușii organostanici produc fenomene toxice central-nervoase, cu edem cerebral și moarte prin paralizie respiratorie.

*Dinitrofenolul.* Vezi capitolul 19.

*Formaldehida.* Vezi capitolul 18.

*Fosfura de zinc* este o substanță de culoare cenușiu-închis, amorfă sau cristalizată, insolubilă în alcool etilic și apă, dar solubilă în benzen și disulfură de carbon. Se folosește ca rodenticid, sub formă de pulbere 30%. Fosfura de zinc și clorura de zinc sînt cele mai toxice săruri ale zincului, care au acțiune astringentă și corozivă. Tratamentul este simptomatic.

*Metaldehida* este un produs de polimerizare a acetaldehidei ($CH_3—CHO$)$_4$. Se prezintă sub formă de pulbere incoloră, cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în alcool. Intoxicația cu metaldehidă se întîlnește mai ales la copii, care confundă această substanță cu zahărul. Se folosește ca moluscocid, sub formă de produs granulat 5% (Metaldehida 5%; Escartox 5%; Metaldehida 5G; Schneckenkorn Cela). Toxicitatea metaldehidei este legată de eliberarea de acetaldehidă, la contactul ei cu sucul gastric, după ingestia de metaldehidă. La rîndul ei, acetaldehida produce iritația mucoasei gastrointestinale, hemoliză intravasculară, methemoglobinemie și acidoză. Simptomatologia apare după aproximativ 30 min. de la ingestia toxicului și constă din grețuri, vărsături, salivație, dureri abdominale, parestezii, hipertonie musculară, mișcări coreiforme, convulsii, nistagmus, somnolență, colaps și comă. Moartea poate surveni în cursul unui acces de convulsii epileptiforme. Tratamentul constă în spălătură gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune în soluție de bicarbonat de sodiu 5%, dacă bolnavul nu este în imineță de convulsii; se tratează acidoza, prin administrare de bicarbonat, per os, cîte 4 g, la intervale de 15 min., pînă la alcalinizarea urinei; se tratează convulsiile (p. 180).

*Paraquatul* este un compus bipiridilic, folosit ca ierbicid. Preparatul comercial se prezintă sub formă de concentrat emulsionabil 200 g/litru (Gramoxone). După absorbție, toxicul se leagă de acizii nucleici și mucopolizaharidele intracelulare, iar efectele sale toxice apar abia după cîteva zile, cînd concentrația acestuia în ser este foarte mică sau chiar absentă. Doza letală este de aproximativ 3—4 mg/kg (Fisher, 1971). Ingestia voluntară sau accidentală de paraquat produce leziuni corozive ale tractului gastrointestinal (Ackrill, 1978), insuficiență renală acută (Fisher, 1971), leziuni hepatice (Campbel, 1968) și pulmonare (Roujeanu și colab., 1973). Dintre toate aceste manifestări toxice, leziunile pulmonare sînt cele mai de temut. Într-adevăr, în cele mai multe cazuri comunicate pînă în prezent, au fost puse în evidență leziuni progresive ale parenchimului pulmonar, caracterizate prin atelectazie, congestie, edem pulmonar, leziuni hemoragice și membrane hialine. Pe plan clinic, leziunile pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

joritatea solvenților organici. Trifenilhidroxidul de staniu, introdus ca fungicid agricol în anul 1960 în Olanda, se prezintă sub forma unei pulberi albe cristaline, practic insolubilă în apă și în majoritatea solvenților organici. Deși aceste substanțe fac parte din grupa a II-a de toxicitate, la om, n-au fost comunicate cazuri de intoxicații cu compuși organici ai staniului. Experimental, compușii organostanici produc fenomene toxice central-nervoase, cu edem cerebral și moarte prin paralizie respiratorie.

*Dinitrofenolul.* Vezi capitolul 19.

*Formaldehida.* Vezi capitolul 18.

*Fosfura de zinc* este o substanță de culoare cenușiu-închis, amorfă sau cristalizată, insolubilă în alcool etilic și apă, dar solubilă în benzen și disulfură de carbon. Se folosește ca rodenticid, sub formă de pulbere 30%. Fosfura de zinc și clorura de zinc sînt cele mai toxice săruri ale zincului, care au acțiune astringentă și corozivă. Tratamentul este simptomatic.

*Metaldehida* este un produs de polimerizare a acetaldehidei ($(CH_3—CHO)_4$). Se prezintă sub formă de pulbere incoloră, cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în alcool. Intoxicația cu metaldehidă se întîlnește mai ales la copii, care confundă această substanță cu zahărul. Se folosește ca moluscocid, sub formă de produs granulat 5% (Metaldehida 5%; Escartox 5%; Metaldehida 5G; Schneckenkorn Cela). Toxicitatea metaldehidei este legată de eliberarea de acetaldehidă, la contactul ei cu sucul gastric, după ingestia de metaldehidă. La rîndul ei, acetaldehida produce iritația mucoasei gastrointestinale, hemoliză intravasculară, methemoglobinemie și acidoză. Simptomatologia apare după aproximativ 30 min. de la ingestia toxicului și constă din grețuri, vărsături, salivație, dureri abdominale, parestezii, hipertonie musculară, mișcări coreiforme, convulsii, nistagmus, somnolență, colaps și comă. Moartea poate surveni în cursul unui acces de convulsii epileptiforme. Tratamentul constă în: spălătură gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune în soluție de bicarbonat de sodiu 5%, dacă bolnavul nu este în iminență de convulsii; se tratează acidoza, prin administrare de bicarbonat, per os, cîte 4 g, la intervale de 15 min., pînă la alcalinizarea urinei; se tratează convulsiile (p. 180).

*Paraquatul* este un compus bipiridilic, folosit ca ierbicid. Preparatul comercial se prezintă sub formă de concentrat emulsionabil 200 g/litru (Gramoxone). După absorbție, toxicul se leagă de acizii nucleici și mucopolizaharidele intracelulare, iar efectele sale toxice apar abia după cîteva zile, cînd concentrația acestuia în ser este foarte mică sau chiar absentă. Doza letală este de aproximativ 3—4 mg/kg (Fisher, 1971). Ingestia voluntară sau accidentală de paraquat produce: leziuni corozive ale tractului gastrointestinal (Ackrill, 1978), insuficiență renală acută (Fisher, 1971), leziuni hepatice (Campbel, 1968) și pulmonare (Roujeanu și colab., 1973). Dintre toate aceste manifestări toxice, leziunile pulmonare sînt cele mai de temut. Într-adevăr, în cele mai multe cazuri comunicate pînă în prezent, au fost puse în evidență leziuni progresive ale parenchimului pulmonar, caracterizate prin atelectazie, congestie, edem pulmonar, leziuni hemoragice și membrane hialine. Pe plan clinic, leziunile pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nare se manifestă prin dispnee, iar radiologic, prin opacități infiltrative și atelectatice. Leziunile pulmonare evoluează rapid către fibroză interstițială difuză, mai ales colagenică, ca urmare a inflamației parenchimului pulmonar, produsă de toxic (Roujeanu, 1974). Evoluția fatală a intoxicației cu paraquat se datorește, în cele mai multe cazuri, insuficienței respiratorii ireversibile și mai rar, insuficienți renale acute (Lewis, 1974). Tratamentul intoxicației cu paraquat este simptomatic și de susținere. Se aplică diureza forțată (p. 106), pentru grăbirea eliminării toxicului din organism și hemodializa, pentru îndepărtarea acestuia din ser. În același scop, s-a folosit experimental, cu rezultate satisfăcătoare, hemoperfuzia (Maini și Winchester, 1975). Se administrează intoxicatului antibiotice cu spectru larg de acțiune, pentru prevenirea infecțiilor, corticosteroizi și agenți imunosupresori, pentru oprirea procesului de fibroză pulmonară severă, care se poate constitui în cîteva săptămîni. În practică, terapia cu imunosupresoare și corticosteroizi nu reușește să oprească procesul de fibrozare la nivelul parenchimului pulmonar. Se tratează intensiv insuficiența respiratorie acută (p. 142), edemul pulmonar lezional (p. 123) și insuficiența renală acută (p. 217).

*Piretrul* este un insecticid extras din florile de crizanteme *(Chrysanthemum cinerareaefolium)*. Substanța activă este alcătuită din cel puțin șase esteri : piretrina I și II, cinerina I și II, jasmolina I și II, care se numesc generic piretrine. Un concentrat se obține prin extracția lui cu eter de petrol sau acetonă. Acesta este un lichid brun, uleios, insolubil în apă. Adesea, piretrul se asociază cu rotenona. Toxicitatea piretrinelor pentru om este mică. Se consideră că distilații de petrol care servesc drept solvenți sînt mai toxici decît piretroizii. Analogii sintetici ai piretrinelor, cunoscuți sub numele de piretroizi, sînt mai puțin toxici decît produșii naturali. Manipularea pulberii toxice produce la om tulburări respiratorii și lipotimie. Absorbția transcutanată a soluțiilor de piretrine provoacă cefalee, ameteli, grețuri, senzație de înfundare a urechilor și, mai rar, lipotimie. Ingestia de piretru provoacă tulburări digestive și nervoase. Tratamentul este simptomatic și de susținere.

*Rotenona* este o substanță solidă, incoloră, cristalină, inodoră, insolubilă în apă, dar solubilă în solvenți organici. Rotenona reprezintă principiul activ, extras cu solvenți din rădăcinile unor specii din genurile *Derris, Tephrosia, Lonchocarpus* și *Robinia*, din familia leguminoaselor. Se folosește ca insecticid de ingestie și de contact, sub formă de praf sau de soluție. Toxicitatea rotenonei pentru mamifere variază foarte mult, de la o specie la alta. Pentru om, rotenona este puțin toxică. La animalele de experiență, rotenona produce tulburări digestive și nervoase de origine centrală (tremor, incoordonare, convulsii, stupor, fenomene legate mai ales de hipoglicemia indusă de toxic). Respirația este la început stimulată, apoi deprimată, animalul decedînd prin asfixia provocată de oprirea respirației.

## Bibliografie

ACKRILL, P. și colab. — *Brit. med. J.*, 1978, 1, 1 252.
APOSTOL, S., GAVAT, V. — *Rev. med-chir. (Iași)*, 1973, 77, 417.

Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAȚIA ACUTĂ CU CIUPERCI NECOMESTIBILE

Se cunosc aproximativ 3 000 de specii de ciuperci, dintre care cel puțin 50 de varietăți sînt toxice (McCormick și colab., 1979); multe dintre acestea se găsesc și în țara noastră. Peste 90% din intoxicațiile cu evoluție fatală, care se produc în S.U.A. și în Europa, sînt provocate de ciupercile din genul *Amanita*, care dau un procent de mortalitate cuprins între 50—90. Toxinele care se găsesc în nenumăratele specii de ciuperci necomestibile provoacă numeroase sindroame clinice, în raport cu structura chimică a acestor toxine, cu mecanismul lor de acțiune asupra structurilor biologice și funcțiilor organismului, ca și în raport de leziunile organice pe care le produc, îndeosebi la nivelul viscerelor. Pentru practica clinică, majoritatea autorilor sînt de acord cu subîmpărțirea intoxicațiilor acute cu ciuperci în două grupuri, și anume: intoxicații cu perioadă scurtă de incubație și intoxicații cu perioadă lungă de incubație. În cadrul fiecăreia dintre aceste două grupe, se deosebesc mai multe sindroame (Gaultier și colab., 1964; Montoli și Marra, 1967; Balestra, 1968; Evreux și colab., 1968; Deichmann și Gerarde, 1969; Fréjaville și Bourdon, 1975; Larcan și colab., 1979).

## Intoxicațiile cu perioadă scurtă de incubație

Intoxicațiile cu perioadă scurtă de incubație sînt provocate de diferite specii de ciuperci și îndeosebi de *Clitocybes, Inocybes, Amanita (A. muscaria, A. pantherina), Agaricus, Boletus, Rhodophilus, Psillocybes* și altele. Toxinele din aceste ciuperci realizează următoarele sindroame mai importante: colinergic, atropinic și halucinator.

**Sindromul colinergic** este provocat de unele specii de *Clitocybes* și de numeroase specii de *Inocybes*. Toxina care produce acest sindrom este muscarina (fig. 25—1), alcaloid parasimpaticomimetic. Muscarina are

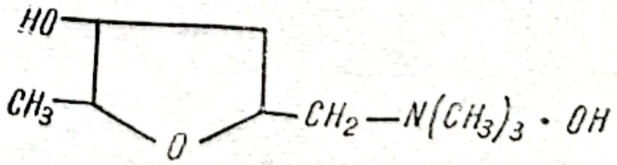


*Fig. 25—1* — Muscarina.

# INTOXICAȚIA ACUTĂ CU CIUPERCI NECOMESTIBILE

Se cunosc aproximativ 3 000 de specii de ciuperci, dintre care cel puțin 50 de varietăți sînt toxice (McCormick și colab., 1979), multe dintre acestea se găsesc și în țara noastră. Peste 90% din intoxicațiile cu evoluție fatală, care se produc în S.U.A. și în Europa, sînt provocate de ciupercile din genul *Amanita*, care dau un procent de mortalitate cuprins între 50—90. Toxinele care se găsesc în nenumăratele specii de ciuperci necomestibile provoacă numeroase sindroame clinice, în raport cu structura chimică a acestor toxine, cu mecanismul lor de acțiune asupra structurilor biologice și funcțiilor organismului, ca și în raport de leziunile organice pe care le produc, îndeosebi la nivelul viscerelor. Pentru practica clinică, majoritatea autorilor sînt de acord cu subîmpărțirea intoxicațiilor acute cu ciuperci în două grupuri, și anume : intoxicații cu perioadă scurtă de incubație și intoxicații cu perioadă lungă de incubație. În cadrul fiecăreia dintre aceste două grupe, se deosebesc mai multe sindroame (Gaultier și colab., 1964 ; Montoli și Marra, 1967 ; Balestra, 1968 ; Evreux și colab., 1968 ; Deichmann și Gerarde, 1969 ; Fréjaville și Bourdon, 1975 ; Larcan și colab., 1979).

## Intoxicațiile cu perioadă scurtă de incubație

Intoxicațiile cu perioadă scurtă de incubație sînt provocate de diferite specii de ciuperci și îndeosebi de *Clitocybes, Inocybes, Amanita (A. muscaria, A. pantherina), Agaricus, Boletus, Rhodophilus, Psillocybes* și altele. Toxinele din aceste ciuperci realizează următoarele sindroame mai importante : colinergic, atropinic și halucinator.

**Sindromul colinergic** este provocat de unele specii de *Clitocybes* și de numeroase specii de *Inocybes*. Toxina care produce acest sindrom este muscarina (fig. 25—1), alcaloid parasimpaticomimetic. Muscarina are

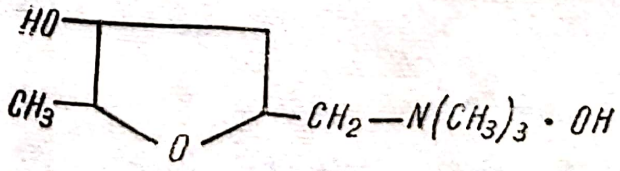


*Fig. 25—1* — Muscarina.

în structura sa amoniu cuaternar, un inel tetrahidrofuranic și o combinație care seamănă cu structura acetilcolinei. Ea are efecte M-colinomimetice, adică excită receptorii colinergici de tip muscarinic, caracterizați prin afinitatea pentru muscarină, blocați de atropină și răspînditi cu precădere în sinapsele neuroefectoare și centrale.

*Simptome și semne.* După cîteva minute pînă la 3 ore de la ingestia ciupercilor, bolnavul prezintă grețuri, vărsături și dureri epigastrice, la care se asociază semnele excitației receptorilor colinergici de tip muscarinic, și anume: catar oculonazal, sialoree, încărcare bronșică, mioză (uneori punctiformă), tulburări vizuale și tremurături generalizate. Intoxicatul mai prezintă sudori intense (de unde și denumirea de „sindrom sudoral", dată sindromului colinergic de către autorii francezi), rinoree și bradicardie cu hipotensiune arterială, datorată vasodilatației. În unele cazuri, intoxicatul prezintă un oarecare grad de euforie și parestezii.

*Tratamentul.* Antidotul muscarinei este atropina, care blochează receptorii colinergici de tip muscarinic. Se administrează sulfat de atropină, subcutanat sau intramuscular, în doza de 0,5 mg la fiecare 4 ore, pînă la dispariția completă a sindromului colinergic. În cazurile severe, doza inițială de atropină poate fi de 1 mg, intramuscular sau intravenos. De regulă, în 12—24 de ore de tratament cu atropină tulburările clinice dispar. La bolnavii care au ingerat cantități mari de ciuperci se efectuează spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat, chiar dacă au prezentat vărsături spontane. În cazuri de pierdere importantă de apă și electroliți prin vărsături și diaree, acestea se înlocuiesc prin perfuzarea intravenoasă de ser fiziologic și ser glucozat izotonic 5%, în părți egale și în doză de 1 000—1 500 ml pentru fiecare.

**Sindromul atropinic** este provocat de speciile *Amanita muscaria* și *Amanita pantherina*, care conțin cantități mici de muscarină și cantități mai mari de alte toxice, ca muscimolul (fig. 25—2), cu o structură asemănătoare acidului gamma-aminobutiric (GABA) și acidul ibotenic (fig. 25—3), cu structură asemănătoare glutamaților și cu efecte agoniste asupra sistemului nervos central, asemănătoare cu cele ale LSD. Acest sindrom mai este provocat și de *Amanita regalis*, care conține de asemenea ca toxine principale muscimolul, un derivat decarboxilat al acidului ibotenic (Elonen și colab., 1979). Acești compuși nu au proprietăți colinergice. În experimentul pe animal, muscimolul și acidul ibotenic produc excitație, midriază, crampe și hiperpnee, fenomene ur-

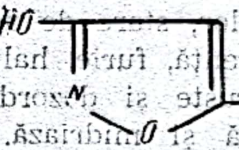

*Fig. 25—2* — Muscimolul.

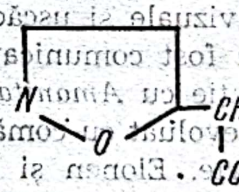

*Fig. 25—3* — Acidul ibotenic.

în structura sa amoniu cuaternar, un inel tetrahidrofuranic și o combinație care seamănă cu structura acetilcolinei. Ea are efecte M-colinomimetice, adică excită receptorii colinergici de tip muscarinic, caracterizați prin afinitatea pentru muscarină, blocați de atropină și răspîndiți cu precădere în sinapsele neuroefectoare și centrale.

*Simptome și semne.* După cîteva minute pînă la 3 ore de la ingestia ciupercilor, bolnavul prezintă grețuri, vărsături și dureri epigastrice, la care se asociază semnele excitației receptorilor colinergici de tip muscarinic, și anume: catar oculonazal, sialoree, încărcare bronșică, mioză (uneori punctiformă), tulburări vizuale și tremurături generalizate. Intoxicatul mai prezintă sudori intense (de unde și denumirea de „sindrom sudoral", dată sindromului colinergic de către autorii francezi), rinoree și bradicardie cu hipotensiune arterială, datorată vasodilatației. În unele cazuri, intoxicatul prezintă un oarecare grad de euforie și parestezii.

*Tratamentul.* Antidotul muscarinei este atropina, care blochează receptorii colinergici de tip muscarinic. Se administrează sulfat de atropină, subcutanat sau intramuscular, în doză de 0,5 mg la fiecare 4 ore, pînă la dispariția completă a sindromului colinergic. În cazurile severe, doza inițială de atropină poate fi de 1 mg, intramuscular sau intravenos. De regulă, în 12—24 de ore de tratament cu atropină tulburările clinice dispar. La bolnavii care au ingerat cantități mari de ciuperci, se efectuează spălătura gastrică (p. 101) cu suspensie de cărbune activat, chiar dacă au prezentat vărsături spontane. În cazuri de pierdere importantă de apă și electroliți prin vărsături și diaree, acestea se înlocuiesc prin perfuzarea intravenoasă de ser fiziologic și ser glucozat izotonic 5%, în părți egale și în doză de 1 000—1 500 ml pentru fiecare.

**Sindromul atropinic** este provocat de speciile *Amanita muscaria* și *Amanita pantherina*, care conțin cantități mici de muscarină și cantități mai mari de alte toxice, ca muscimolul (fig. 25—2), cu o structură asemănătoare acidului gamma-aminobutiric (GABA) și acidul ibotenic (fig. 25—3), cu structură asemănătoare glutamaților și cu efecte agoniste asupra sistemului nervos central, asemănătoare cu cele ale LSD. Acest sindrom mai este provocat și de *Amanita regalis*, care conține de asemenea ca toxine principale muscimolul, un derivat decarboxilat al acidului ibotenic (Elonen și colab., 1979). Acești compuși nu au proprietăți colinergice. În experimentul pe animal, muscimolul și acidul ibotenic produc excitație, midriază, crampe și hiperpnee, fenomene ur-

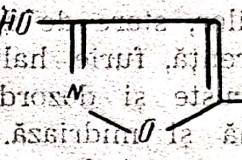

*Fig. 25—2* — Muscimolul.

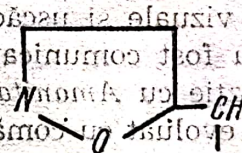

*Fig. 25—3* — Acidul ibotenic.

mate de sedare şi somn. Ei mai au şi efecte antiemetice şi antitusive. La om, administrarea experimentală per orală a unei doze de 7,5—10 mg din aceste toxine a produs ataxie, spasme musculare, euforie, disfonie şi stări psihotice cu depersonalizare (Schwietzer, 1970).

*Simptome şi semne.* După aproximativ 2 ore de la ingestia acestor specii de ciuperci, apar dureri abdominale şi hipersudoraţie, fenomene datorate cantităţilor mici de muscarină, urmate de simptome şi semne caracteristice sindromului atropinic, provocate de muscimol şi acidul ibotenic, care constau din : furnicături ale extremităţilor, stare de agitaţie confuză, incoerenţă, furie, halucinaţii, mişcări bruşte şi dezordonate, convulsii, comă şi midriază. Unii bolnavi prezintă un sindrom ebrios, urmat de obnubilare, agitaţie cu delir, halucinaţii vizuale şi uscăciunea mucoaselor. Au fost comunicate cazuri de intoxicaţie cu *Amanita pantherina,* care a evoluat cu comă convulsivă şi moarte. Elonen şi colab. (1979) comunică trei cazuri de intoxicaţie cu *Amanita regalis,* la care simptomatologia a apărut după 1—2 ore de la ingestia toxicului. Toţi bolnavii au prezentat marcate tulburări gastrointestinale (greaţă şi vărsături repetate), iar doi dintre aceştia au prezentat tulburări nervoase de origine centrală şi simptome colinergice : halucinaţii, convulsii sau comă, ca şi salivaţie şi sudoraţie abundente. Toţi bolnavii s-au vindecat în 4—24 de ore, fără nici o leziune hepatică, renală sau central-nervoasă.

*Tratamentul* se evacuează cît mai repede posibil conţinutul gastric, prin spălătură gastrică cu soluţie de cărbune activat (p. 76). În rest, se tratează agitaţia psihomotorie (p. 184), convulsiile (p. 180) şi tulburările gastrointestinale. La aceşti bolnavi nu se administrează atropină, deoarece drogul agravează tulburările neuropsihice.

**Sindromul resinoidian** este provocat de numeroase specii de ciuperci, dintre care *Entoloma lividum, Tricholoma pardium, Clitocybe olearia* sînt cele mai periculoase. Alte specii, ca : *Entoloma rhodofolium* şi *nidorosum, Hebeloma sinapizana* şi *crustuliniforme, Psalliota xantoderma, Boletus satanas,* dau tulburări minore. Toxinele care se găsesc în aceste specii de ciuperci sînt compuşi chimici instabili, cu grupări cetonice sau anhidridele unor acizi, care produc iritaţia mucoasei asemănătoare cu cea provocată de purgativele drastice.

*Simptome şi semne.* Incubaţia este scurtă, pentru cele mai multe specii sub 3 ore, cu excepţia unor specii ca *Entoloma lividum,* la care perioada de incubaţie este cuprinsă între 3—8 ore. Simptomele şi semnele clinice sînt reprezentate de greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree. În cazurile severe, se produc tulburări hidroelectrolitice, prin pierdere de apă şi electroliţi.

*Tratamentul.* Măsurile terapeutice sînt exclusiv simptomatice şi de susţinere. Se administrează antispastice, antidiareice, antiemetice şi se înlocuiesc pierderile de apă şi electroliţi prin perfuzarea intravenoasă de ser fiziologic şi ser glucozat 5%, în cantitate de 1 000—1 500 ml, din fiecare.

Scanned with OKEN Scanner

**Sindromul halucinator** este provocat de toxinele care se găsesc în unele specii de ciuperci halucinogene exotice (Mexic, Campucia, Tailanda) şi în unele specii europene din genul *Psilocybes (P. semilanceata)* (Hyde şi colab., 1978 ; Benjamin, 1979). Aceste toxine, şi anume : psilocibina (fig. 25—4) şi psilocina (fig. 25—5) au acţiune psihotropă.

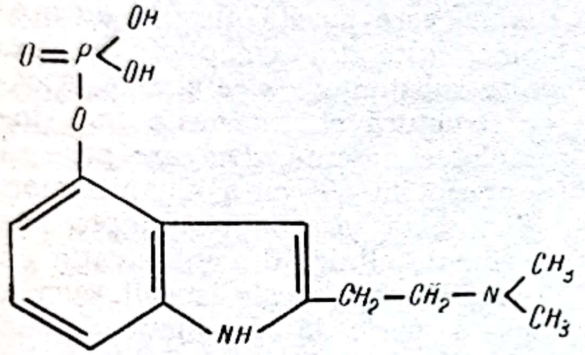

*Fig. 25—4* — Psilocibina.

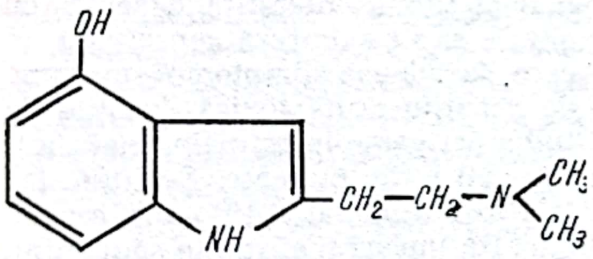

*Fig. 25—5* — Psilocina.

Ele au fost sintetizate în 1958 de Hoffman şi colab.

*Simptome şi semne.* Ingestia de ciuperci care conţin alcaloizi psihotropi produce o multitudine de tulburări psihice şi intelectuale, printre care tulburări ale atenţiei, dezorientare temporo-spaţială, iluzii vizuale, hiperestezie şi halucinaţii auditive, modificări olfactive şi hiperacuzie, viziune accelerată şi caleidoscopică a mişcărilor, euforie, rîs nemotivat, fugă de idei, depersonalizare, dificultăţi de lectură, ortografie incorectă etc. Psilocibina şi psilocina mai produc midriază în 90% din cazuri, bradicardie, hipotensiune, astenie, somnolenţă, congestie facială, congestia mîinilor însoţită de senzaţia de frig sau de cald, sudori, mers ebrios, tremurături asemănătoare cu cele provocate de frisoane, modificări ale sensibilităţii cutanate şi altele. Unele tulburări provocate de psilocibină sînt asemănătoare celor date de LDS.

*Tratamentul* constă în spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat (p. 76) şi în administrare de neuroleptice majore, ca fenotiazine (clorpromazina etc.) sau butirfenone (haloperidol etc.), care suspendă halucinaţiile şi tulburările însoţitoare.

**Sindromul coprinian** este provocat de toxinele din ciuperca *Coprinus atramentarius,* care prin toxina monometilhidrazina dezvoltă efecte toxice asemănătoare celor provocate de disulfiram (Antalcool) : vasodilataţie generalizată şi colaps după ingestia de alcool. Tratamentul este simptomatic şi de susţinere.

## Intoxicaţiile cu perioadă lungă de incubaţie

Intoxicaţiile cu perioadă lungă de incubaţie sînt provocate de diferite specii de ciuperci din genul *Gyromitra, Cortinarius* şi *Amanita.* Schematic, se deosebesc trei sindroame cu durată lungă de incubaţie, a căror denumire derivă din cea a genului de ciuperci toxice în cauză : sindromul giromitrian, orelanian, phaloidian.

**Sindromul giromitrian,** numit și sindrom helvelian, este provocat de toxinele din speciile : *Gyromitra esculenta, Gyromitra influa, Gyromitra ambigua, Gyromitra giga, Gyromitra pseudorhizina* și unele specii de *Helvella*, consumate proaspete și insuficient preparate (Larcan și colab., 1979). Toxina responsabilă de fenomenele toxice este giromitrina (N-metil-N-formi-acetatul de hidrazonă), substanță forate solubilă în apă. Această toxină este eliminată prin deshidratarea ciuperii și difuzează în apa în care ciuperca este preparată. Giromitrina acționează indirect, prin metabolitul său metilhidrazina, substanță citotoxică înrudită cu antimitoticele. *Helvella esculenta* conține acid helvelic, compus neazotat care produce hemoglobinemie.

*Simptome și semne.* Fenomenele clinice debutează după o perioadă de incubație de 10—25 de ore, prin tulburări digestive : grețuri, vărsături, dureri abdominale, uneori diaree. Urmează apoi simptomele și semnele de hemoliză intravasculară acută : hipertermie, icter, hemoglobinurie, stare de șoc cu anurie. La acestea se adaugă semnele de citoliză hepatică și tulburările neuropsihice de tipul delirului agitației și crizelor hipertonice. Evoluția este în funcție de gradul leziunilor hepato-renale. Letalitatea intoxicațiilor care evoluează cu acest sindrom este de 10—15%.

*Tratamentul* este simptomatic și de susținere. În cazurile cu hemoliză intravasculară acută gravă, este indicată exsanguinotransfuzia (p. 114). În cele care evoluează cu citoliză hepatică, sînt indicate măsurile terapeutice care privesc hepatita acută toxică (p. 198) și administrarea de acid folinic și de piridoxină. În cazurile care evoluează cu tulburări respiratorii și cu convulsii, se tratează insuficiența respiratorie acută (p. 142) și se combat convulsiile prin administrarea de diazepam intravenos (p. 180).

**Sindromul orelanian** este provocat de toxinele dintr-o specie de ciuperci numită *Cortinarius orellanus,* ca și din alte specii din același gen. Toxina, care poartă numele de orelanină, este un complex de mai multe substanțe toxice stabile, a căror structură chimică este încă incomplet cunoscută, dar care pare să fie apropiată de cea a amanitinelor.

*Simptome și semne.* Simptomele și semnele clinice din intoxicația cu ciupercile din aceste specii survin după o perioadă de incubație de 2—17 zile de la ingestie. Tabloul clinic al acestui sindrom constă în principal în simptome și semne de nefrită tubulo-interstițială acută, cu anurie sau cu diureză conservată, la care se adaugă simptome și semne de hepatită acută toxică, însoțite de tulburări gastrointestinale, mai mult sau mai puțin marcate. Evoluția, fatală în aproximativ 15% din cazuri, durează uneori mai multe săptămîni, în ciuda epurației, datorită îndeosebi insuficienței renale acute ; o proporție variabilă de intoxicați pot prezenta semne ulterioare de nefrită cronică.

*Tratamentul* este simptomatic. Se tratează insuficiența renală acută prin metode de hemodializă (p. 111) și hepatita acută toxică (p. 198).

*Sindromul faloidian* este unul dintre cele mai grave sindroame din intoxicațiile cu ciuperci, dat fiindcă mortalitatea se apropie de 90%, în formele severe. Sindromul este provocat, în 80% din cazuri, de *Amanita phalloides,* iar în rest, de alte

Scanned with OKEN Scanner

specii din genul *Amanita* (Lough şi Kinnear, 1970), ca *Amanita verna* şi *Amanita virosa*. O serie de ciuperci din genul *Lepiota (L. helveolla, L. bruneoincarnata, L. subincarnata)* şi din genul *Galerina (G. autumnalis, G. venenata, G. marginata)*, care se găsesc mai rar în Europa, dar frecvent în S.U.A., provoacă sindromul parafaloidian, asemănător celui faloidian.

*Toxinele din Amanita.* Speciile de ciuperci din genul *Amanita* conţin toxine, care, din punct de vedere chimic, sînt în general ciclopeptide constituite din 6—10 aminoacizi (Schwietzer, 1970 ; Larcan şi colab., 1979). O parte din aceste toxine pot fi detectate prin radioimunodozare în ser (Busi şi colab., 1977), urină (Constantino şi colab., 1977) şi în lichidele gastric şi duodenal (Busi şi colab., 1979). Prezenţa toxicelor din *Amanita*, în lichidul gastroduodenal, se datoreşte probabil excreţiei lor biliare. Falina, una din toxinele din *Amanita*, este o substanţă termolabilă, distrusă la 70°. Cu toate că are acţiune hemolitică, ea pare să nu joace nici un rol în intoxicaţiile cu ciuperci care, în pregătirea lor culinară, au fost supuse fierberii. Faloidina (fig. 25—6) este cea mai importantă toxină din grupul faloidinelor (toxine din *Amanita*) atît cantitativ, cît şi calitativ. Concentraţia ei medie este de 10 mg/100 mg de ciuperci proaspete. Experimental, s-a constatat că faloidina se fixează exclusiv pe hepatocite, determinînd leziuni precoce ale membranelor plasmatice şi organitelor intracitoplasmice. La om, faloidina este responsabilă de tulburările gastrointestinale şi de primele leziuni hepatocitare, care constau în alterarea reticulului endoplasmic, ruptura membranelor lizozomale şi citoliză hepatică (Frimmer, 1978). Amanitinele, polipeptide biciclice, constituie principalele toxine din *Amanita phalloides*, care provoacă leziunile hepatocelulare (Wieland, 1968) şi simptomele gastrointestinale secundare acestei intoxicaţii (Fiume şi colab., 1973). Dintre cele trei amanitine (alfa, beta, gamma), alfa-amanitina (fig. 25—7) este cea mai toxică, doza letală pentru om fiind de numai 0,1 mg/kg. Concentraţia medie de alfa-amanitină este de 8 mg/100 mg de ciuperci proaspete. Alfa-amanitina

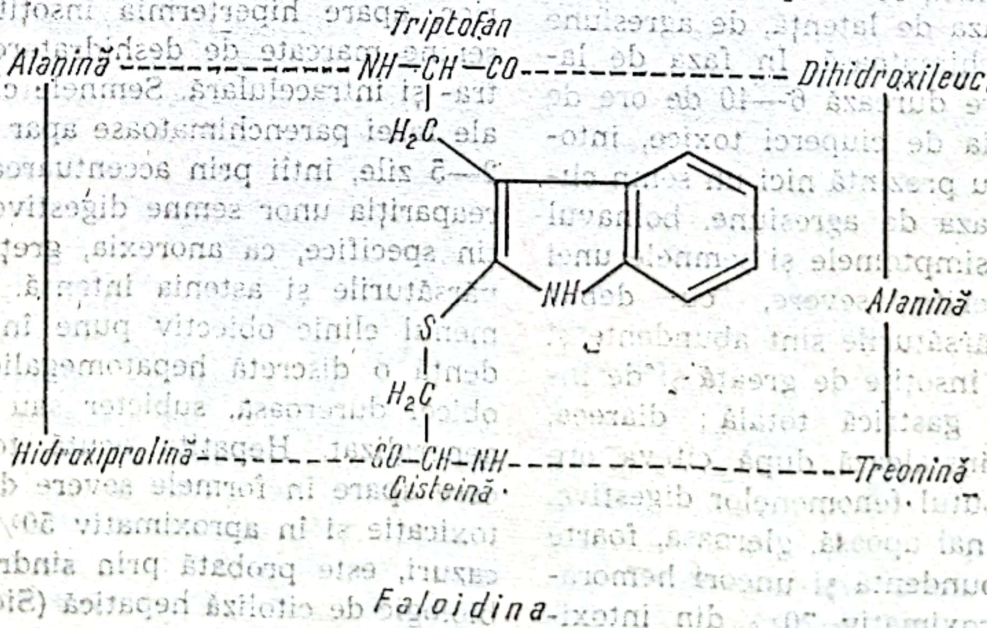


*Fig. 25—6* — Faloidina.

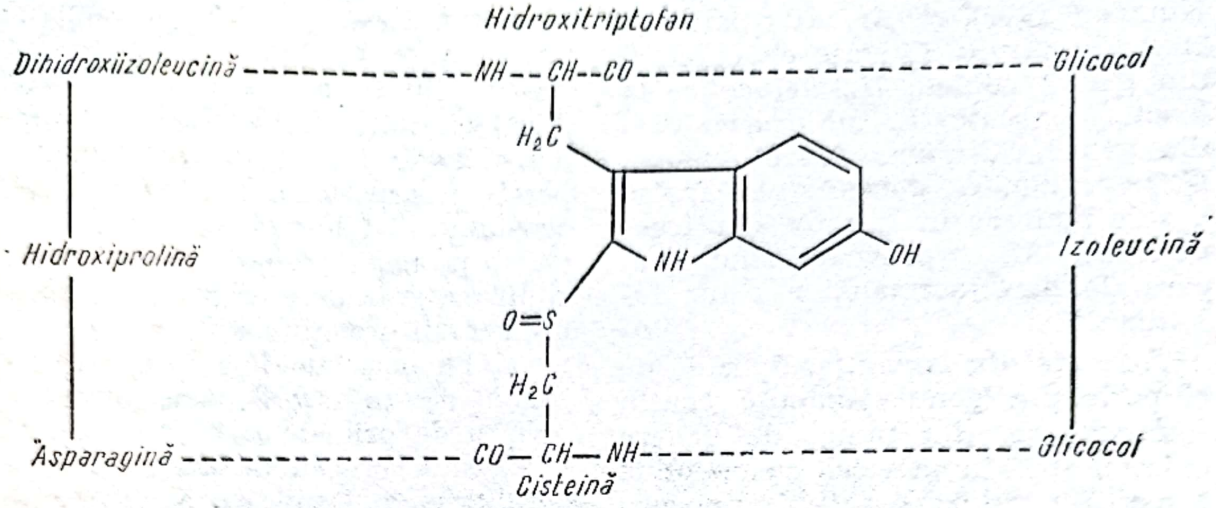


*Fig. 25—7* — Alfa-amanitina.

se fixează atît în ficat, cît şi în rinichi, determinînd leziuni prin inhibarea funcţiei nucleului celular. Toxina blochează RNA-polimeraza B extranucleară (Theverin şi colab., 1978) şi prin aceasta, sinteza de ARN şi biosinteza proteică. Se produce o steatoză hepatică, datorită blocării sintezei lipoproteinelor citoplasmatice hepatocelulare.

*Simptome şi semne.* Sindromul faloidian evoluează în trei faze (Abul-Haj şi colab., 1963 ; Larcan şi colab., 1979) : faza de latenţă, de agresiune şi parenchimatoasă. În faza de latenţă, care durează 6—40 de ore de la ingestia de ciuperci toxice, intoxicatul nu prezintă nici un semn clinic. În faza de agresiune, bolnavul prezintă simptomele şi semnele unei gastroenterite severe, cu debut brusc : vărsăturile sînt abundente şi repetate, însoţite de greaţă şi de intoleranţă gastrică totală ; diareea, care se instalează după cîteva ore de la debutul fenomenelor digestive, este în final apoasă, gleroasă, foarte fetidă, abundentă şi uneori hemoragică. Aproximativ 70% din intoxicaţi prezintă dureri abdominale, care pot fi de două tipuri : fie sub formă de crampe sau arsuri epigastrice severe, exagerate de vărsături, fie dureri cu caracter colicativ. Tulburările gastrointestinale durează 2—5 zile şi produc, încă din primele 12—24 de ore, deshidratare globală cu toate semnele acesteia : astenie, adinamie, sete intensă, crampe musculare predominant gambiere, hipotensiune arterială, tahicardie şi în final, stare de şoc cu anurie. Ulterior, apare hipertermia însoţită de semne marcate de deshidratare extra- şi intracelulară. Semnele clinice ale fazei parenchimatoase apar după 2—5 zile, întîi prin accentuarea sau reapariţia unor semne digestive puţin specifice, ca anorexia, greţurile, vărsăturile şi astenia intensă. Examenul clinic obiectiv pune în evidenţă o discretă hepatomegalie, de obicei dureroasă, subicter sau icter generalizat. Hepatita acută toxică, care apare în formele severe de intoxicaţie şi în aproximativ 50% din cazuri, este probată prin sindromul biologic de citoliză hepatică (Sicot şi

colab., 1970) : creşterea transaminazelor serice şi a bilirubinemiei, alterarea testelor funcţionale hepatice şi a celor de coagulare. Sindromul de insuficienţă hepatocelulară are semnificaţie prognostică majoră, deoarece el este acela care condiţionează evoluţia. El lipseşte în formele benigne, moderate, este semnalat numai printr-o hipoprotrombinemie moderată, în formele mijlocii şi constant prezent şi complet, în formele severe şi grave. Leziunile hepatice care îl generează constau în steatoză predominant centrolobulară, care, în cazurile mortale, cuprinde întregul lobul hepatic. Evoluţia acestora se face fie prin vindecare completă, fie prin citoliză hepatică masivă, urmată de moarte. Nu au fost semnalate cazuri de transformare fibroasă sau de ciroză hepatică. În unele cazuri, predomină semnele de tubulonefrită acută cu evoluţie benignă, care se vindecă rapid, în cîteva zile : concentraţia ureei sanguine scade brusc, în timp ce concentraţia ureei urinare creşte rapid. Leziunile renale sînt secundare hipovolemiei şi hipotensiunii arteriale (Lough şi Kinnear, 1970). Se deosebesc două forme clinice principale : forma uşoară şi forma gravă de intoxicaţie acută. În intoxicaţia uşoară, după o perioadă de latenţă de 8—12 ore, apar vărsăturile, diareea şi deshidratarea, care cedează după două zile, cînd se instalează semnele unui discret sindrom de citoliză hepatică cu durată de cîteva zile, fără icter. Intoxicaţii prezintă stare de oboseală timp îndelungat, iar testele funcţionale hepatice rămîn uşor alterate timp de 1—2 luni. În intoxicaţia gravă, după o latenţă variabilă, apar colicile abdominale însoţite de diaree apoasă şi de vărsături (care duc la pierderea de apă şi electroliţi pînă la 4—8 litri/zi) şi de semne de insuficienţă circulatorie acută : intoxicatul prezintă stare generală gravă, cianoză, extremităţi reci, puls filiform şi poate deceda în 3—4 zile, dacă nu se aplică tratamentul adecvat. Apoi apar semnele de hepatotoxicitate : hepatomegalie, icter, hipoprotrombinemie, hipertransaminazemie, hiposerinemie etc. În 24—48 de ore, intoxicatul intră în comă hepatică ireductibilă, prin atrofia galbenă a ficatului.

*Tratamentul.* Principiile de bază ale tratamentului sindromului faloidian sînt, după Larcan şi colab. (1976) : internarea obligatorie a intoxicaţilor în spital, în serviciile de terapie intensivă ; neutralizarea toxinelor faloidiene sau distrugerea acestora ; împiedicarea procesului de potenţializare a toxinelor faloidiene de către cele produse de bacteriile intestinale ; împiedicarea legării toxinelor de proteinele circulante ; stimularea detoxificării şi a ciclului enterohepatic al acestora ; stoparea spolierilor hidroelectrolitice şi corectarea efectelor acestora ; neutralizarea efectelor toxice asupra structurilor celulare ; aplicarea terapiei simptomatice şi de susţinere. Orice bolnav, care după 6 ore de la ingestia de ciuperci prezintă simptome şi semne de gastroenterită acută severă, trebuie suspectat de intoxicaţie faloidiană şi internat imediat în spital, într-un serviciu de reanimare şi terapie intensivă. Dacă se suspectează o intoxicaţie colectivă, trebuie internaţi toţi cei care au consumat din prînzul preparat cu ciuperci. Aplicarea spălăturii gastrice nu are indicaţie, dat fiind debutul tardiv al simptomatologiei, după ce stomacul a fost complet evacuat. Din aceleaşi considerente, nu este indicată administrarea de purgativ ; în plus, dia-



Scanned with OKEN Scanner

reea provocată de intoxicația cu ciuperci contraindică purgativul. De cele mai multe ori, bolnavul ajunge la medic în faza tardivă, cînd s-au constituit leziunile viscerale și în special cele hepatice, cu sindrom de citoliză și insuficiență hepatică, cu sau fără manifestări renale, cerebrale, cardiace etc. Măsurile terapeutice de urgență se adresează, în primul rînd, manifestărilor precoce, adică sindromului gastrointestinal acut, care provoacă dezechilibre biologice mari ce pot fi urmate de colaps. Se aplică reechilibrarea hidroelectrolitică completă, care are în vedere combaterea deshidratării, pierderii de sodiu și de potasiu și acidozei metabolice. Dacă bilanțul hidric și electrolitic, evaluat clinic sau prin ionogramă, arată că spolierea este de ordinul a 2 litri, se instituie o perfuzie intravenoasă cu 1 500 ml ser fiziologic, la care se adaugă 8 g de clorură de potasiu și 500 ml de ser bicarbonatat izotonic 14‰. În primele 24 de ore, pierderile calculate pot atinge 4—8 litri. În cazurile în care ionograma se corectează, dar semnele clinice de deshidratare persistă, o parte din serul fiziologic se înlocuiește cu o soluție de ser glucozat izotonic 5%. Pentru evitarea hipervolemiei și a consecințelor hemodinamice care derivă din aceasta, este necesar ca bolnavul să fie monitorizat clinic (puls, tensiune arterială, auscultația bazelor plămînilor etc.), hemodinamic (determinarea presiunii venoase centrale, cînd este posibil) și biologic (ionogramă, hemogramă, hematocrit). În cazurile în care hipotensiunea arterială este severă și nu poate fi redresată numai prin reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, se administrează lichide volumice : substituenți de plasmă (Dextran 70, gelatine modificate, Marisang, concentrate de albumină și chiar sînge total izogrup). Greața și vărsăturile pot fi diminuate sau îndepărtate prin administrarea intramusculară sau intravenoasă de torecan sau de alte antiemetice. De îndată ce intoleranța gastrică și diareea dispar, se trece la hidratarea și alimentația orală a bolnavului, care se fac progresiv, printr-un regim de maximă cruțare digestivă. Tratamentul simptomatic al insuficienței hepatice grave provocată de hepatita acută toxică (p. 198) comportă un complex de măsuri terapeutice (p. 204) care cuprinde, printre altele : corectarea acidozei, deseori lactice, a hipoglicemiei ; reducerea hipoamoniemiei (prin administrarea de lactuloză, alfacetoglutarat de ornitină, acid aspartic, acid glutamic, arginină, acid malic etc.) ; corectarea tulburărilor de coagulare prin administrarea de sînge și plasmă proaspete și, eventual, exsanguinotransfuzia și hemodializa. Eliminarea toxicelor prezente în sînge și țesuturi prin metodele de epurație extrarenală, și anume exsanguinotransfuzia, hemodializa și dializa peritoneală, nu a dat, în toate cazurile, rezultatele scontate. Exsanguinotransfuzia este indicată în intoxicațiile foarte grave la copii și numai în fază cît mai precoce. Pentru a fi eficace, ea trebuie repetată (Larcan și colab., 1974 și 1979). Hemodializa nu dă rezultate în ceea ce privește eliminarea toxinelor din intoxicația faloidiană, decît atunci cînd este aplicată precoce (Faulstich și Fauser, 1973). Reamintim că amanitina și faloidina sînt toxine puțin dializabile, ceea ce face ca hemodializa să nu aibă nici un efect profilactic. Aplicată în encefalopatia din coma hepatică toxică din cadrul sindromului faloidian,

Scanned with OKEN Scanner

hemodializa pe membrană cu permeabilitate mare, de tip poliacrilonitril (Opolon şi colab., 1975) a avut unele rezultate bune, în sensul că a diminuat mult gravitatea encefalopatiei (Blum şi colab., 1979 ; Silk şi colab., 1977). Seeger şi Bartels (1976) au constatat că perfuzia pe cărbune activat, *in vitro*, determină detoxicarea completă a unui extract din 170 g de *Amanita phalloides* în soluţie apoasă sau de proteine plasmatice. După numai 4 min de perfuzie, conţinutul de amanitină a scăzut la 1—2%, iar după 15 min., a fost mai mic de 1%. În clinica umană, hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat sau de rezină schimbătoare de ioni, cînd este aplicată precoce, pe baza diagnosticului micologic de intoxicaţie masivă, a dat rezultate încurajatoare. Astfel, aplicarea hemoperfuziei pe coloană de cărbune activat, efectuată cît de repede posibil după ingestia de *Amanita phalloides*, este urmată de fixarea toxinelor acesteia înainte ca ele să producă leziuni hepatice şi renale (Wauters şi colab., 1978). Hemoperfuzia este aplicată, de regulă, după instalarea insuficienţei hepatice, dată fiind dificultatea diagnosticului precoce (Gazzard şi colab., 1974 ; Bartels şi colab., 1975). Constantino şi Damia (1977) au făcut un studiu comparativ asupra eficacităţii a trei tehnici de epurare plasmatică, şi anume exsanguinotransfuzia, dializa peritoneală şi plasmafereza, aplicate în intoxicaţia faloidiană. Autorii au ajuns la concluzia că metodele sînt deosebit de eficace cînd sînt aplicate înainte de fixarea toxinelor la nivelul ficatului. Astfel, din 43 de intoxicaţi care ingeraseră mai mult de 50 g de ciuperci proaspete şi la care metodele de epurare extrarenală fuseseră aplicate în primele 36 de ore, nu a decedat nici unul. În schimb, din cei 22 de intoxicaţi epuraţi tardiv, au decedat 7. Nu s-a putut preciza însă care din cele trei metode de epuraţie folosite a fost mai eficace. Încercările de a neutraliza toxinele din *Amanita*, prin seroterapie sau alte metode, nu au dat, la om, nici un rezultat. Studii clinice şi experimentale au arătat că între alfa-amanitină, pe de-o parte, şi diferite substanţe ca penicilina G, cloramfenicolul, rifampicina, fenilbutazona şi sulfametoxazolul, pe de altă parte, există un antagonism (Floersheim, 1972). Efectul terapeutic preventiv sau curativ este diferit, după substanţă şi faza în care aceasta este aplicată. Astfel, o doză de penicilină de 1 000 000 u/oră şi chiar mai mult are efect curativ cert (Favarel-Garrigues şi colab., 1975). După Larcan şi colab. (1979), doza de penicilină G, la adult, administrată în perfuzie continuă este de 40 000 000 u/zi, iar la copil, de 1 000 000 u/kg/zi. În caz de alergie la penicilină, autorul recomandă cloramfenicolul sau fenilbutazona. Se pare că asociaţiile : fenilbutazonă+penicilină ; fenilbutazonă+cloramfenicol ; fenilbutazonă+sulfametoxazol sînt mai eficace decît penicilina neasociată (Larcan şi colab., 1976). Explicaţia acţiunii antagoniste a fenilbutazonei, rifampicinei şi a altor antibiotice pune problema unei competiţii a acestor substanţe cu alfa-amanitina, pentru proteinele plasmatice, care sînt transportorii acestor toxine. Se ştie mai demult că toxicitatea hepatică a alfa-amanitinei creşte de 10 ori prin legarea ei de serumalbumine sau de o proteină transportoare, eliminarea urinară fiind scăzută dacă toxina nu este „legată". Un mijloc terapeutic de antipotenţializare a toxinelor care se



Scanned with OKEN Scanner

găsesc în tubul digestiv constă în administrarea de pansamente dezinfectante și antibiotice cu tropism intestinal, care, reducînd flora microbiană, scad cantitatea de endotoxine cu acțiune sinergică asupra mucoasei intestinale, cu cea a toxinelor din *Amanita* (Bastien, 1970 și 1972). Larcan și colab. (1979) recomandă, în acest scop, Nifuroxazide 0,6 g/zi, fermenți lactici 6 capsule/zi, dihidrostreptomicină 1,5 g/zi și colestiramină 12—20 g/zi. Pentru tratamentul antitoxic și protecția structurilor celulare, în special a celor hepatice, au fost preconizate și încercate numeroase substanțe antitoxice : donatori de grupări SH ; substanțe lipotrope, ca acidul lipoic, cisteamina, colina, citiolona, vitamina C, glutationul, cisteina, cisteamina ; stimulante ale secreției biliare, de tipul dehidrocolatului de sodiu. Dintre substanțele metabolice care tind să echilibreze metabolismul celular perturbat, au fost încercate : donatorii de energie, ca UTP, ATP, fosfocreatina, fosfoarginina, coenzima A, acidul thioctic, citocromul C, testosteronul, fenilpropionatul de nortestosteron. Dintre substanțele așa zis protectoare ale celulei hepatice încercate, merită menționați : corticoizii, folosiți în ideea stabilizării membranei lizozomale ; Sily marina (extract din *Silybum marianum*), care se comportă ca un stabilizant de membrană ; canrenoatul de potasiu, substanță care aparține clasei spironolactonelor, cu acțiune antialdosteronică. Toate aceste substanțe enumerate nu și-au probat încă eficacitatea. Se pare că antidotul cel mai eficace pentru alfa-amanitină este citocromul C (Floersheim, 1972). Studii experimentale au arătat însă că citocromul C nu influențează evoluția intoxicației cu *Amanita phalloides* (Siegers și Strubelt, 1973).

## Bibliografie


ABUL-HAJ, S. K. și colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 223.

ANDER, Z. și colab. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1971, 17, 99.

BALESTRA, L. — *Minerva anest.*, 1968, 34, 1 148.

BARTELS, O. și colab. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 48, 2 509.

BASTIEN, P. — *Ann. Med. Nancy*, 1970, 9, 377.

BASTIEN, P. — *Ann. Med. Nancy*, 1972, 11, 1 215.

BENJAMIN, C. — *Brit. med. J.*, 1979, 1, 1 319.

BLUM, C. și colab. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1970, 36, 199.

BUSI, C. și colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, 6, 2 855.

BUSI, C. și colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 800.

CONSTANTINO, D. și colab. — *Anest. Analg. Réanim.*, 1977, 18, 267.

CONSTANTINO, D., DAMIA, G. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, 26, 2 315.

DEICHMANN, W. R., GERARDE, H. W. — Toxicology of Drugs and Chemicals, Academic Press., Inc., New York, 1969.

ELONEN, E. și colab. — *Acta med. scand.*, 1979, 205, 121.

EVREUX, J.-CL. și colab. — Précis de toxicologie clinique, Masson et Cie, Paris, 1968.

FAULSTICH, H., FAUSER, V. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 2 258.

FAVAREL-GARRIGUES, J. C. și colab. — *Concours méd.*, 1975, 97, 4 685.

FIUME, L. și colab. — *Experienta (Basel)*, 1973, 29, 1 520.

FLOERSHEIM, G. L. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1972, 102, 901.

FRÉJAVILLE, J. P., BOURDON, R. — Toxicologie clinique et analytique, Flammarion et Cie, Paris, 1975.

FRIMMER, M. — Champignons toxiques, Masson et Cie, Paris, 1978, 33.

GAULTIER, M. și colab. — Traitement des intoxications par les champignons,


Scanned with OKEN Scanner

# INTOXICAŢIA ACUTĂ CU METALE GRELE

## Mercurul

Mercurul este un metal lichid, de culoare argintie, cu luciu strălucitor, în condiţii standard de temperatură şi presiune. Cu excepţia fierului şi platinei, toate metalele se dizolvă în mercur sau amalgamează cu acesta. Emite vapori chiar la temperatura ordinară. La 20°, concentraţia mercurului în aerul saturat cu vapori de mercur este de 1,84 ppm, iar la 40°, concentraţia lui creşte la 8,5 ppm. Gradul de saturaţie atmosferică cu vapori de mercur depinde nu numai de temperatură şi presiune, ci şi de mişcarea aerului şi de suprafaţa de contact a mercurului cu aerul. Compuşii anorganici ai mercurului care prezintă importanţă toxicologică sînt : biclorura de mercur ($HgCl_2$) sau sublimatul coroziv ; cianura mercurică ($Hg(CN)_2$) ; oxicianura de mercur [$Hg(CN)_2 \cdot HgO$] ; clorura mercuroasă (HgCl) sau calomelul. Compuşii organici ai mercurului au următoarea formulă generală : R—Hg—X, unde Hg este mercurul, X este un anion anorganic sau organic disociabil şi R, un radical organic. Radicalul organic poate fi : un alchil (metil, etil sau izopropil) ; aril (fenil sau derivaţi de fenil) sau un alkoxialchil. Substanţele organomercuriale prezintă proprietăţi fungicide : inhibă dezvoltarea germinaţiei sporilor de ciuperci, prin contact simplu, fără a ataca germinaţia seminţelor. De aceea, ele se folosesc în agricultură pentru conservarea seminţelor, ca şi în industria textilă, a pielăriei şi hîrtiei. Dintre compuşii folosiţi în agricultură menţionăm : clorura de etilmercur (Ceresan), fosfatul de etilmercur (Samesan), clorura de methoxietilmercur, hidroximercuriclorofenolul, hidroximercurinitrofenolul şi clorura de fenolmercur. CMA este de 0,15 mg/mc iar concentraţia medie de 0,05 mg/mc.

**Metabolism, toxicitate.** Mercurul şi compuşii lui pătrund în organism percutan, prin ingestie şi inhalaţie. Calea de absorbţie cea mai importantă, responsabilă în mediul industrial de cele mai multe cazuri de intoxicaţie, este calea respiratorie. Calea digestivă este folosită de sui-cidari. De asemenea, intoxicaţiile accidentale prin contaminarea băuturilor şi alimentelor cu compuşi de mercur se produc tot pe cale digestivă. Este bine cunoscută epidemia de intoxicaţie de mercur, din vecinătatea golfului Minamata, după

consumul de carne de peşte şi crustacee contaminate cu mercurul din apele reziduale ale unei fabrici din Japonia. Epidemia a durat 8 ani (1953—1961), înregistrîndu-se 111 cazuri, din care 41 de decese, la care s-au adăugat 42 de copii encefalopaţi, pînă cînd s-a descoperit că fenomenele morbide se datorau intoxicaţiei cu mercur (Matsumoto şi colab., 1965). Sînt bine cunoscute, de asemenea, epidemiile din Irak (Jalili şi Abbasi, 1961 ; Bakir şi colab., 1973), Pakistan (Haq, 1963) şi Guatemala (Ordonez şi colab., 1966), produse de consumul de cereale tratate cu fungicide organomercuriale. În Irak, consumul de cereale tratate, în scop fungicid, cu metilmercur a determinat în anii 1971—1972, 6 500 de îmbolnăviri, care au necesitat spitalizarea ; dintre cei internaţi, 500 au decedat (Bakir şi colab., 1973).

Compuşii anorganici ai mercurului se absorb mai bine pe cale digestivă decît compuşii organici. Compuşii mercuroşi şi mercurul metalic suferă procesul de oxidare, iar sărurile mercurice formează compuşi solubili cu proteinele, clorura de sodiu, sîngele şi lichidele alcaline din ţesuturi. După absorbţie, mercurul metalic elementar neionizat se fixează de proteinele plasmatice şi de hemoglobină, care îl transportă la ţesuturi şi organe. Acumularea mercurului în organism este întotdeauna independentă de calea de pătrundere. Aşa de exemplu, mercurul care pătrunde în organism sub formă de vapori se comportă asemănător cu mercurul metalic injectat subcutanat (Hill, 1967) sau intravenos (Celli şi Chan, 1976 ; Zosin şi colab., 1977), în scop de suicid. Distribuţia sărurilor anorganice de mercur este mai mare la nivelul rinichilor şi al ficatului şi mai mică, în sistemul nervos central. Clorura mercurică (sublimatul coroziv) are efect toxic mult mai mare asupra celulelor parenchimatoase decît sărurile organice de mercur, ca de exemplu clorura de etilmercur şi diciandiamida de metilmercur. Această diferenţă se datoreşte, în parte, capacităţii mai mari a biclorurii de mercur de a pune în libertate ioni de mercur activi. Compuşii organici ai mercurului se absorb şi ei pe cale digestivă, respiratorie şi transcutanată, dar sînt mult mai ferm legaţi de ţesuturi decît compuşii anorganici, posedînd în acelaşi timp o capacitate mai mare de penetrare a barierei hematoencefalice. În general, mercurul anorganic este transportat de către plasmă, iar mercurul organic, de către eritrocite. La subiecţii din mediul industrial, cantitatea de mercur din sînge nu este întotdeauna proporţională cu cantitatea de mercur absorbită. Mercurul absorbit părăseşte rapid sîngele, cea mai mare parte excretîndu-se prin urină (prin secreţie tubulară, şi nu prin filtrare glomerulară) şi fecale şi numai o mică parte, prin bilă, sudoare, salivă şi lapte. După o expunere scurtă, eliminarea prin fecale a mercurului predomină. Studii prin tehnica autoradiografică au arătat că cea mai mare parte din mercur se localizează în zona corticală a rinichiului. În timpul expunerilor de scurtă durată, excreţia mercurului este rapidă, concentraţia toxicului fiind din ce în ce mai mică în prima săptămînă de la expunere. După expuneri prelungite, mercurul se acumulează în creier, iar excreţia renală scade progresiv. Biotransformarea compuşilor anorganici ai mercurului diferă de cea a compuşilor organici ai acestuia, în special în ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

privește acumularea acestora în diferite organe și țesuturi. Compușii organomercuriali se fixează în special pe globulele roșii, ficat, rinichi și creier. Ei se elimină prin fecale sau urină, în proporții variabile, după natura radicalului organic. Metilmercurul se elimină și prin păr, cale folosită pentru studiul duratei de înjumătățire biologică, în procesul de biotransformare și eliminare a acestui toxic (Al-Shahristani și Shihab, 1974). În păr, concentrația metilmercurului este de 100—350 de ori mai mare decît în oricare alt țesut. Perioada de înjumătățire biologică a metilmercurului variază la om, între 35 și 180 de zile, cu o medie de 72 de zile (Al-Shahristani și Shihab, 1974). Acțiunea toxică a mercurului și a compușilor săi depinde de oxidarea acestora la ion mercuric ($Hg^{++}$), care, atunci cînd se acumulează în cantități mari, provoacă precipitarea proteinelor. Mercurul inhibă sistemele enzimatice ale fosforilării oxidative mitocondriale și biosinteza de citocrom C oxidază. Mercurul se combină atît cu grupările sulfhidrice, cît și cu cele fosforilice din membranele celulare, cărora le modifică potențialele (Felton și colab., 1972). Toxicitatea este relativ diferită, după cum este vorba de mercurul metalic, sărurile anorganice sau sărurile organice de mercur.

*Toxicitatea mercurului elementar.* Mercurul metalic este toxic numai cînd este inhalat sub formă de vapori. Deși punctul de fierbere al mercurului metalic este 357°, el începe să emită vapori de la 0°, astfel încît la 8,5°, vaporii de mercur devin detectabili în atmosferă (Noe, 1959). În funcție de mărimea suprafeței de contact a mercurului cu aerul și de condițiile de ventilație, concentrația mercurului la temperatura camerei poate să ajungă la 3 mg/mc, dacă suprafața de evaporare este mare și condițiile de ventilație sînt nule (Noe, 1959). Inhalarea vaporilor de mercur provoacă la om pneumonie interstițială acută și bronșiolită necrotizantă (Haddad și Stenberg, 1953 ; Matthes și colab., 1958 ; Bruke și Qvancliana, 1963 ; Hallee, 1969 ; Milne și colab., 1970 ; Natelson și colab., 1971). Concentrația mercurului în țesutul pulmonar, după inhalarea acută de vapori de mercur, este variabilă și nu se corelează cu severitatea leziunilor pulmonare (Matthes și colab., 1958). Imediat după expunere, concentrația mercurului în plămîni este considerabilă. Cea mai mare parte din mercurul depozitat în plămîni este absorbit rapid, dacă depozitul este mare ; cînd cantitățile de mercur din plămîni sînt mici, absorbția metalului este mai lentă (Berlin și colab., 1969). Mercurul metabolic se depozitează apoi în creier și în cele din urmă, în rinichi, unde se acumulează în cantitățile cele mai mari (Hayes și Rothstein, 1962). Mercurul poate persista în plămîni timp de mai multe luni și poate determina fibroză pulmonară (Hallee, 1969), deși aceasta nu face parte din efectele toxice tipice ale mercurului asupra țesutului pulmonar. Inhalarea de vapori de mercur poate produce efecte toxice și la nivelul altor viscere, în special în encefal (Merfield, 1977). Toxicitatea vaporilor de mercur este foarte evidentă la muncitorii care lucrează la extracția mercurului din cinalim ($HgS_2$), principalul minereu folosit în acest scop (West și Lim, 1968). Vaporii de mercur care se degajă în mediul înconjurător, în minele de cinalim din California, realizează concentrații de

0,2—1,2 mg/mc. Studii efectuate pe animale au arătat că din mercurul metalic ingerat, se absorb cantităţi foarte mici, fără importanţă toxicologică (Bornman, 1970). În cazurile de administrare de mercur metalic, pe cale subcutanată (Hill, 1967) sau intravenoasă (Celli şi Chan, 1976), toxicitatea mercurului metalic este determinată de cantitatea de mercur oxidat şi trecut în circulaţia sistemică, din depozitele în care se află. Aceste depozite sînt detectabile prin examen radiologic (Zosin şi colab., 1977).

*Toxicitatea sărurilor anorganice de mercur.* Una dintre cele mai toxice săruri anorganice de mercur este biclorura de mercur sau clorura mercurică (sublimatul coroziv), ($HgCl_2$). Doza medie letală la adult este de 1—4 g, dar au fost comunicate cazuri fatale şi după ingestia de 0,5 g. Substanţa se absoarbe foarte rapid, în numai 10—15 min., dacă stomacul este gol. În cazurile severe, intoxicaţia sistemică evoluează rapid, ducînd la exitus în cîteva minute. În intoxicaţia acută cu biclorură de mercur, mercurul produce leziuni masive la nivelul tubului proximal, determinînd insuficienţă renală acută, prin necroză tubulară acută. La autopsie, rinichii sînt măriţi de volum, cu corticala palidă şi edematiată şi piramidele Malpighi de culoare închisă, congestionate. Cînd decesul nu s-a produs în primele 3—4 zile, tubii proximali prezintă leziuni extinse de necroză tubulară, cu lumenul plin de detritusuri citoplasmice, cu caracter granular şi cu afinitate tinctorială eozinofilică. Membrana bazală a nefronului rămîne intactă. Ansele ascendente, tubii contorţi distali şi tubii colectori conţin cilindri ; tubii contorţi distali conţin însă o cantitate mică de celule epiteliale. După aproximativ 8 zile de evoluţie, detritusurile necrotice dispar din lumenul tubilor. Tubii contorţi proximali apar dilataţi, iar epiteliul acestora arată semne de regenerare, evidenţiate prin numeroase mitoze. După aproximativ 14 zile de evoluţie, epiteliul tubilor contorţi proximali capătă o configuraţie morfologică normală. Vindecarea leziunii se caracterizează prin rezorbţia edemului interstiţial şi refacerea epiteliului tubilor de-a lungul membranei bazale, care a rămas intactă. În cazurile severe de intoxicaţie cu clorură mercurică, se produce ulceraţia mucoasei colonului care, scăzînd volemia, determină o insuficienţă periferică acută. În aceste cazuri, leziunile tubulare se produc atît prin acţiunea directă a mercurului, cît şi prin intermediul ischemiei, provocată de şocul hipovolemic. Ischemia determină leziuni mai grave ale tubilor, caracterizate prin ruperea membranei bazale, fragmentarea şi dezintegrarea completă a tubilor şi scurgerea conţinutului tubular în interstiţiu (tubulorhexis). În unele cazuri, apar depuneri de calciu, îndeosebi la nivelul tubului contort proximal, în numai cîteva zile. Clorura mercuroasă sau calomelul este relativ netoxică, datorită insolubilităţii ei, dar în contact cu sucul intestinal alcalin, ea se poate transforma în clorură mercurică. De aceea, în prezent s-a renunţat la folosirea ei ca purgativ. În cursul intoxicaţiei cronice cu mercur, care survine îndeosebi la muncitorii din industria mercurului ce mînuiesc oxidul mercuric şi clorura mercuroasă, pot fi interesaţi şi glomerulii renali, prin lezarea membranei bazale, îngroşarea acesteia şi permeabilizarea ei pentru proteine (ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

explică proteinuria). Un alt mecanism de producere a proteinuriei ar consta în incapacitatea tubilor renali de a reabsorbi proteinele cu greutate moleculară mică, filtrate la nivelul glomerulilor ; rezultă un sindrom nefrotic minor (Cook şi Yates, 1969).

Sărurile ionizabile ale mercurului, ca biclorura de mercur, manifestă şi o acţiune toxică caustică, corozivă. Astfel, ingestia de clorură mercurică determină apariţia imediată de leziuni necrotice ale mucoasei bucale, faringiene şi esofagiene, iar eliminarea mercurului prin colon determină leziuni de colită ulceroasă acută, la aproximativ 7—8 zile de la ingestie (Sanchez-Sicillia şi colab., 1963). În sfîrşit, mulţi compuşi ai mercurului, inclusiv clorura mercurică, în concentraţie de 1—5%, au acţiune iritantă asupra pielii, producînd dermatită, cu sau fără leziuni de veziculaţie. Absorbţia prin piele este uneori suficientă pentru a produce intoxicaţii sistemice. Contactul toxicului cu polul anterior al ochilor provoacă ulceraţia conjunctivei şi a corneei.

*Toxicitatea compuşilor organici ai mercurului.* Mercurul organic provoacă îndeosebi leziuni nervoase. Leziunile creierului din intoxicaţia acută cu mercur se caracterizează prin focare de necroză la nivelul substanţei cenuşii, hialinizarea vaselor şi proliferarea capilarelor şi a astrocitelor (celule gliale). Compuşii organici ai mercurului folosiţi ca dezinfectanţi, agenţi germicizi sau ca droguri medicamentoase au toxicitate mică (Deichmann şi Gerarde, 1969). Aril- şi alkoxialkil-derivaţii mercurici pătrund în sistemul nervos central ceva mai rapid decît ionii de mercur, dar nu tot atît de rapid ca unii alkil-derivaţi (Takeda, 1968). Pe de altă parte, compuşii fenilmercurici sînt mai repede metabolizaţi şi eliminaţi decît alkilcompuşii mercurului (Clarkson, 1972). Ca şi în cazul sărurilor anorganice de mercur, expunerea repetată la compuşi organomercuriali determină acumularea de mercur mai mult în sistemul nervos central, iar expunerea acută, mai mult în rinichi şi ficat (Berlin şi Gibson, 1963). Alkil-derivaţii mercuriali (metil-, etil-, n-propil- şi probabil n-butil-derivaţii) sînt deosebit de toxici pentru sistemul nervos, indiferent dacă durata expunerii este acută sau cronică (Takeda şi colab., 1968). Toxicitatea lor este determinată, în mare parte, de volatilitatea şi capacitatea acestor compuşi de a se absorbi transcutanat, de a trece uşor bariera hematoencefalică şi de a persista mult timp în organism, perioada de înjumătăţire fiind în medie de 65 de zile, cu limitele cuprinse între 40 şi 105 zile (Bakir şi colab., 1973).

**Simptome şi semne.** Clinica intoxicaţiei acute cu mercur este destul de polimorfă, deşi mai puţin polimorfă decît în cazul intoxicaţiei cronice. Simptomele şi semnele depind, printre alţi factori, de proprietăţile fizice şi chimice ale produsului care a determinat intoxicaţie, de calea de pătrundere, de cantitatea de toxic şi de rapiditatea cu care acesta invadează organismul. Schematic se deosebesc trei tipuri de tablouri clinice, în care predomină fie simptomatologia pulmonară, fie cea renală, fie cea nervoasă, provocată respectiv de inhalarea de vapori de mercur metalic, ingestia de biclorură de mercur (sau de oxicianură de mercur) şi expunerea la compuşi organomercuriali.

Scanned with OKEN Scanner

*Intoxicaţia acută prin inhalare de vapori de mercur.* Inhalarea acută de vapori de mercur produce, aşa cum s-a mai arătat, pneumonie acută interstiţială şi bronşiolită necrotizantă. Intoxicatul prezintă, la cîteva ore de la expunere, semne clinice de insuficienţă respiratorie şi semne radiologice de infiltrat pulmonar interstiţial bilateral (Natelson şi colab., 1971). Semnele respiratorii sînt însoţite şi de tulburări digestive şi nervoase. În aproximativ 60% din cazurile de pneumonie acută interstiţială prin inhalare de vapori de mercur, simptomatologia constă în febră, tuse, dispnee şi senzaţie de constricţie toracică, la care se mai adaugă şi alte semne, şi anume cele gastrointestinale (dureri abdominale, stomatită, diaree) şi nervoase. Inhalarea unor cantităţi masive de vapori de mercur poate duce la apariţia edemului pulmonar acut leziunal (Burke şi Quangliana, 1963). În alte cazuri, simptomatologia intoxicaţiei prin inhalare accidentală de vapori de mercur este predominant extrapulmonară (Merfield şi colab., 1977) şi se traduce prin : cefalee, greaţă, iritabilitate, oboseală, diplopie crescîndă, pierderea coordonării mişcărilor musculare fine (inclusiv ale musculaturii globului ocular), diaree, dorsalgii, vertije pasagere, tulburări de memorie, gust metalic. Inhalarea cronică de vapori de mercur determină la muncitorii din industria mercurului semnele clasice ale intoxicaţiei cu mercur (West şi Lim, 1968) : inflamaţia mucoasei bucale, edentaţia, gingivoragiile, inflamaţia faringelui, salivaţia, senzaţie de uscăciune a mucoasei bucale, pigmentaţia negricioasă şi lineară a gingiilor, oboseală marcată, slăbiciune, diferite tulburări gastrointestinale, pierdere în greutate, dermatită, dureri de cap, nelinişte în membrele inferioare, tremor şi senzaţie de usturime a limbii, tremurături intenţionale ale buzelor şi mîinilor, iritabilitate, insomnie, spasme, scăderea forţei musculare în membre, stare de rău general şi tulburări în mers. Excreţia maximă de mercur, fără simptomatologie clinică, este de 10 micrograme/litru. Simptomele şi semnele de intoxicaţie apar la concentraţia de 300 micrograme/litru, dar concentraţia urinară, care se corelează cu semnele clinice variază în limite foarte largi, de la un muncitor la altul (Jacobs şi colab., 1964 ; Elkins, 1967).

*Intoxicaţia acută prin ingestie de biclorură de mercur* are un tablou clinic tipic. Acest tip de intoxicaţie acută, al cărui substrat anatomic este necroza tubulară acută toxică cu insuficienţă renală acută, se întîlneşte din ce în ce mai rar. Astfel, din statistica lui Hamburger, reiese că necroza tubulară acută mercurială reprezintă numai 2% în cazurile de insuficienţă renală acută de orice cauză, ocupînd locul al doilea, după tetraclorura de carbon, în cadrul insuficienţelor de origine toxică. Simptomatologia clinică este variabilă, în raport de cele patru faze de evoluţie a intoxicaţiei : faza de debut sau de agresiune toxică, faza anurică, faza de reluare a diurezei şi faza de vindecare. În faza de debut sau de agresiune toxică, simptomele şi semnele sînt în exclusivitate de ordin digestiv şi general. La numai cîteva minute după absorbţie, datorită acţiunii caustice a biclorurii de mercur, intoxicatul prezintă dureri cu caracter de arsură severă la nivelul cavităţii bucale şi al faringelui, pe tractul esofagului şi în regiunea epigastrică. La aceste simptome se asociază vărsături re-

Scanned with OKEN Scanner

petate, uneori sanguinolente, colici abdominale și diaree, cîteodată sanguinolentă. Destul de precoce, alteori mai tîrziu, după cîteva zile, apar semnele stomatitei mercuriale : congestia intensă a mucoasei bucale și gingivale, pe care apar ulcerații, uneori necrotice, însoțite de sialoree. La semnele digestive se adaugă cele generale, care pot apărea la cîteva ore de la ingestia toxicului : paloare, anxietate, sudori reci și semne de deshidratare, prin pierderi digestive de apă și electroliți, care determină prăbușirea tensiunii arteriale, cu puls mic și filiform. Această stare de șoc este relativ rar întîlnită și răspunde la terapia cu lichide volumice. Faza de debut este urmată de faza anurică, care se instalează la 24—48 de ore de la ingestia toxicului. Semnele digestive se remit parțial sau dispar, cu excepția stomatitei de eliminare a mercurului, care persistă și care se poate infecta, determinînd reacția inflamatorie a ganglionilor locoregionali ; se instalează insuficiența renală acută prin necroză tubulară acută toxică mercurială, cu toate simptomele și semnele care o caracterizează (capitolul 10). În unele cazuri, insuficiența renală acută evoluează ca o tubulonefrită acută, cu diureză conservată (dar cu capacitatea de concentrare mult scăzută) și cu evoluție aproape întotdeauna favorabilă. În perioada anurică survin unele complicații, de care trebuie să se țină seama (Leclerq și colab., 1973) : paratiroidită acută prin suprainfecția leziunilor necrotice de stomatită ; infecții pulmonare ; complicații hemoragice. Faza de reluare a diurezei, care se instalează începînd cu a opta sau a douăsprezecea zi de la debut, este, în general, progresivă, lentă. Diureza crește, dublîndu-se la fiecare 2—3 zile, pînă la cîțiva litri pe zi, dar capacitatea de concentrare a ureei urinare rămîne scăzută, urina definitivă fiind inițial izoosmotică cu plasma. Ulterior, capacitatea de concentrare a rinichiului se restabilește progresiv, dar în unele cazuri, foarte lent, timp de luni sau chiar ani (Leclerq, 1973).

*Intoxicația acută cu compuși organomercuriali.* Intoxicațiile cu caracter epidemic, despre care s-a amintit, au relevat că simptomatologia a fost predominant neuropsihică. Astfel, intoxicația epidemică din golful Minamata, provocată de metilmercur, s-a caracterizat, din punct de vedere simptomatologic, prin : slăbiciune musculară progresivă, pierderea vederii, paralizii, comă cu sfîrșit letal, precum și malformații congenitale (îndeosebi encefalopatii), la un număr important de nou-născuți din mame intoxicate. În intoxicația epidemică din Irak, bolnavii au prezentat : pareze ale extremităților și ale regiunii peribucale, disartrie, ataxie, restrîngerea concentrică a cîmpurilor vizuale, hipoacuzie și surditate (Bakir, 1973). În cazurile fatale, examenul morfopatologic a arătat că intoxicația cu mercur interesează nu numai sistemul nervos, ci și rinichii, tractul gastrointestinal, pielea, miocardul și mușchii striați (Jalili și Abbasi, 1961). Fenomene asemănătoare, inclusiv comă sau stare semicomatoasă, au prezentat membrii unei familii din New Mexico, care au consumat carne de porc hrănit cu grăunțe tratate cu metilmercur (Pierce și colab., 1972). Compușii organomercuriali mai pot provoca leziuni de dermită acută sau cronică, în determinismul căreia intervine atît toxicitatea mercurului, cît și hipersensibilizarea (Țurcanu, 1978).

Scanned with OKEN Scanner

**Tratamentul.** În intoxicaţia prin ingestie, se aplică spălătura gastrică, dacă bolnavul este adus la spital în prima oră de la ingestia toxicului. Unii autori (Evreux şi colab., 1968) recomandă ca spălătura gastrică să se facă cu o soluţie de 5—10% formaldehid-sulfoxilat de sodiu (Rongalită), care transformă clorura mercurică solubilă şi toxică în clorură mercuroasă (calomel), sare insolubilă şi mai puţin toxică. Dealtfel, acest antidot a fost recomandat pentru prima oară de Solpaw şi Alpers (1942), în formula : formaldehid-sulfoxilat de sodiu 4% în apă sau în soluţie bicarbonatată 2—3%. După spălătură, se lasă în stomac 200 ml din această soluţie. S-a mai preconizat spălătura gastrică cu sulfură de sodiu, soluţie 0,20 g : 1 000 ml apă. În intoxicaţiile prin contaminarea pielii, se spală tegumentele cu apă şi săpun. Administrare orală de 300—500 ml dintr-o soluţie alcătuită dintr-o linguriţă de bitartrat de potasiu şi o jumătate de linguriţă de citrat de sodiu, în apă sau suc de portocale, ar contribui la eliminarea mercurului (Deichmann şi Gerarde, 1968). Tratamentul antidotic se face cu dimercaprol (BAL, Sulfactin) sau cu D-penicilamină (Cuprenil), în dozele şi ritmul precizate în capitolul 4 (p. 75). În intoxicaţia cu compuşi organomercuriali, administrarea de dimercaprol nu a dat rezultatele scontate, în unele cazuri (Pierce şi colab., 1972). Dintre compuşii penicilaminei se pare că cel mai eficace ar fi N-acetil-DL-penicilamina. Pentru prevenirea insuficienţei renale acute prin necroză tubulară acută, se încearcă administrarea de furosemid sau manitol (p. 217). Celelalte măsuri terapeutice se adresează pneumoniei interstiţiale difuze toxice (p. 133), edemului pulmonar acut toxic (p. 123), necrozei tubulare acute toxice (p. 217), şocului exotoxic (p. 155), tulburărilor electrolitice şi acidobazice, stomatitei şi esofagogastritei acute corozive (p. 190).

## Plumbul

Plumbul elementar este un metal care pe secţiune proaspătă apare lucios, cenuşiu-albăstrui ; la aer, luciul dispare repede prin oxidare. Plumbul este cel mai moale dintre metalele uzuale, putînd fi zgîriat cu unghia şi tăiat cu cuţitul. Cristalizează într-o reţea cubică. Vaporii de plumb sînt monoatomici şi în contact cu aerul, se oxidează uşor. Plumbul compact se acoperă, la temperatura ordinară, cu un strat protector, subţire de oxid, după care oxidarea încetează. Plumbul topit, în prezenţa aerului, se transformă încet în litargă (PbO). Apa potabilă, care conţine carbonaţi acizi de calciu şi magneziu, precum şi sulfaţi, formează pe suprafaţa metalului un strat subţire şi dur de carbonat şi de sulfat de plumb, care împiedică dizolvarea plumbului. De aceea, apa condusă prin ţevi de plumb poate fi băută fără pericol. Printre combinaţiile plumbului cu importanţă toxicologică, se numără : monoxidul de plumb sau litarga (PbO), bioxidul de plumb ($PbO_2$), numit impropriu peroxid de plumb, tetraoxidul sau miniul de plumb ($Pb_3O_4$), carbonatul de plumb ($PbCO_3$), sulfatul de plumb ($PbSO_4$), cromatul de plumb ($PbCrO_4$), arsenatul de plumb [$Pb_3(AsO_4)_2$], clorura de plumb ($PbCl_2$), azotatul de plumb [$Pb(NO_3)_2$], acetatul de plumb [$Pb(C_2H_3O_2)_2 \cdot 3\ H_2O$], tetraetilul de plumb [$Pb(C_2H_5)_4$] şi altele. Plumbul

și compușii lui au o largă întrebuințare. Aproximativ 40% din cantitatea de plumb se folosește ca atare (ca metal), 25%, în aliaje și 35%, sub forma diverșilor compuși chimici. CMA pentru plumb și compușii acestuia (în afară de PbS) este de 0,2 mg/mc, iar concentrația medie este de 0,1 mg/mc. Intoxicațiile accidentale cu plumb sînt ocazionate de : consumul de apă potabilă, cînd se formează oxizi solubili de plumb, prin acțiunea apelor naturale aerate, oxigenate și cu unele săruri minerale ; folosirea unor ustensile de bucătărie care conțin aliaje de plumb sau pigmenți de plumb ; jucării de plumb ; produse cosmetice ; plumbul din benzină etc. Studii recente au arătat că una din sursele principale de plumb poate fi apa moale și ușor acidă (Moore, 1973). Aproape un sfert din eșantioanele de apă potabilă studiate au avut un conținut mai mare de limita admisă (100 micrograme/litru). Ingestia accidentală de tetraetil de plumb este una din cauzele cele mai frecvente ale intoxicației acute cu plumb. Intoxicațiile profesionale se produc prin expuneri la vapori de plumb metalic, pulberi de plumb, oxizi de plumb, săruri anorganice și organice de plumb.

**Metabolism, toxicitate.** Absorbția, distribuția și toxicitatea plumbului și ale compușilor săi anorganici prezintă unele particularități față de compușii organici ai acestuia.

*Plumbul elementar și compușii lui anorganici.* Absorbția plumbului și a compușilor lui anorganici se face pe cale respiratorie, digestivă și transcutanată. Absorbția prin piele se produce aproape în exclusivitate în cazul compușilor organici ai plumbului. În mediul industrial, principala cale de absorbție este cea pulmonară. Gradul de absorbție pulmonară depinde de mărimea particulelor : particulele cu dimensiuni sub 5 milimicroni se absorb complet. Absorbția pe cale respiratorie este foarte periculoasă deoarece plumbul trece direct în circulație, iar absorbția acestuia este practic totală, fie că este vorba de particule metalice, de oxizi, alți compuși sau de vapori de plumb. În intoxicațiile accidentale, principala cale de absorbție este cea digestivă. Se pare că acidul clorhidric din sucul gastric intensifică procesul de absorbție a plumbului prin mucoasa intestinală, dar cea mai mare parte a plumbului ingerat se elimină prin fecale. Plumbul absorbit prin tractul gastrointestinal pătrunde în ficat ; apoi, o parte trece în circulația generală și o altă parte, în bilă, cu care se elimină prin fecale, în proporție de 80%. În intoxicațiile accidentale cu compuși anorganici de plumb, cantitatea de toxic care pătrunde în sînge poate fi suficient de mare pentru a produce moartea. Prin pielea intactă, plumbul nu se absoarbe (Țurcanu, 1978). După absorbție, plumbul este vehiculat sub formă de fosfat coloidal, legat de albumine și gammaglobuline și fixat în stroma globulară eritrocitară (Curtes, 1972). Studii efectuate cu plumb radioactiv au arătat că 80% din cantitatea de plumb absorbită circulă sub această formă și că între conținutul globular și cel plasmatic de plumb există un raport strict determinat. La individul normal, plumbul din sînge reprezintă aproximativ 2% din fondul comun de plumb al organismului. Aproximativ 90% din plumbul sanguin este legat de eritrocite, din care nu difuzează rapid. Plumbul plasmatic, care reprezintă aproximativ

0,2% din fondul comun de plumb, este alcătuit din două fracţiuni : o fracţiune legată de proteinele plasmatice şi una difuzabilă, ultima jucînd rolul principal în metabolismul toxicului. Valorile zise normale ale plombemiei sînt cuprinse între 10 şi 40 micrograme/100 ml. Aceste valori sînt variabile de la un lot de populaţie la altul, în funcţie de gradul de poluare a mediului înconjurător cu plumb. La copil, o plombemie de 80 micrograme/100 ml trebuie considerată ca element principal de diagnostic al intoxicaţiei cu plumb, chiar dacă simptomele şi semnele nu şi-au făcut apariţia. Aşa cum vom vedea, la cei la care survine encefalopatia saturnină, valorile plombemiei sînt de cca 200 micrograme/100 ml. La adulţi, plombemii de 50—80 micrograme/100 ml rămîn, de regulă, asimptomatice (Kehoe, 1972). Cei mai mulţi specialişti recomandă, însă, ca orice subiect care prezintă o plombemie mai mare de 80 micrograme/100 ml să fie îndepărtat din locul de muncă poluat (Kehoe, 1971). Studii referitoare la distribuţia plumbului în diferite organe au arătat că acest proces se desfăşoară în mai multe faze. În prima fază, toxicul se acumulează în ficat, rinichi şi sistemul histiocitar. În a doua fază, plumbul care a rămas neexcretat, se fixează în ţesutul osos. Fixarea preferenţială la nivelul corticalei osoase dense sub formă de trifosfat insolubil este caracteristica principală a depozitării plumbului în organism. Oasele conţin cea mai mare parte din plumbul absorbit şi depozitat în organism. Un studiu necroptic efectuat de Barry (citat de Baloh, 1974) a arătat că la indivizii mai în vîrstă de 50 de ani, expuşi intoxicaţiei, din cantitatea totală de 222 mg de plumb din organism, 214 mg erau depozitate în oase. Nu există o corelaţie strînsă între concentraţia plumbului din sînge şi cea din oase. Plumbul din cortexul osos dens se mobilizează foarte lent şi, prin urmare, în condiţii obişnuite el nu reprezintă un pericol pentru celelalte ţesuturi şi organe. Devine însă periculos cînd este mobilizat sub acţiunea unor factori ca medicamente, ape bicarbonatate, fracturi, imobilizări prelungite şi injecţii. Rostan şi colab. (1978) comunică un caz care a prezentat simptome şi semne clinice şi biologice de saturnism după 10 ani de la încetarea expunerii la plumb, cu ocazia unui accident de circulaţie, care a produs bolnavului fracturi multiple şi septicemie. Eliminarea plumbului din organism se face pe cale renală, digestivă (fecale, bilă, salivă) şi, în cantităţi mici, prin fanere (păr, unghii). Eliminarea urinară a plumbului se face prin filtrare glomerulară şi probabil prin secreţia tubulară a fracţiunii difuzabile. La subiecţii cu depozite mici sau moderate de plumb, eliminarea urinară se face aproape exclusiv prin filtrare glomerulară, iar la cei cu depozite mari de plumb, prin filtrare şi secreţie. Nu se cunoaşte semnificaţia acestei diferenţe. În condiţii de echilibru, plumburia se corelează cu plumbemia. Cei mai mulţi cercetători sînt de acord că valoarea plumburiei, la subiecţii normali, este de aproximativ 30 micrograme/litru, cu variaţii între 10 şi 80 micrograme/litru (Thompson, 1971). Determinarea plumburiei în urina din 24 de ore dă relaţii mai exacte. Eliminarea renală a plumbului este în raport cu integritatea funcţiei renale. Excreţia plumbului seamănă oarecum cu cea a calciului, în aşa fel încît ea este strict dependentă de funcţia renală.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, orice leziune renală, chiar minimă, tinde să favorizeze acumularea tisulară a toxicului, în timp ce plumburia este normală sau subnormală.

Toxicitatea plumbului este condiţionată de numeroasele lui acţiuni la nivel molecular, subcelular şi celular. Multe din mecanismele toxicităţii lui rămîn de domeniul ipotezelor, deoarece plumbul nu produce fenomene toxice decît în cazurile cînd plumbemia depăşeşte cifrele considerate normale. Se admite că excesul de plumb din sînge, consecutiv unui bilanţ pozitiv, determină fenomene toxice prin următoarele mecanisme (Curtes, 1972 ; Baloh, 1974 ; Ţurcanu, 1978) : inhibarea hemoglobinosintezei ; alterarea structurii membranei eritrocitare ; alterarea materialului genetic ; acţiune nefrotoxică, neurotoxică şi vasculotoxică. Se consideră că plumbul, în concentraţii mici, inhibă cîteva enzime cu rol esenţial în biosinteza hemului. În figura 26—1 sînt reprezentate etapele formării hemului, enzimele care catalizează reacţiile biochimice de bază, ca şi locul sigur sau probabil unde se exercită acţiunea toxică a plumbului. La ora actuală, există dovezi certe, potrivit cărora plumbul inhibă în mod parţial delta-aminolevulinic-dehidraza şi hemsintetaza, respectiv treptele 2 şi 6 (De-Bruin, 1971 ; Chisolm, 1964). Ambele enzime conţin în structura lor grupări sulfhidrilice, susceptibile de a fi blocate de plumb. În ceea ce priveşte inhibarea altor enzime, şi anume delta-aminolevulinic sinteza şi coprogenoza, respectiv treptele 1 şi 5 ale lanţului de reacţii, dovezile sînt nesigure (Chisolm, 1964 ; De-Bruin, 1971). Acumularea marcată de acid delta-aminolevulinic în ser şi de protoporfirină IX în eritrocite

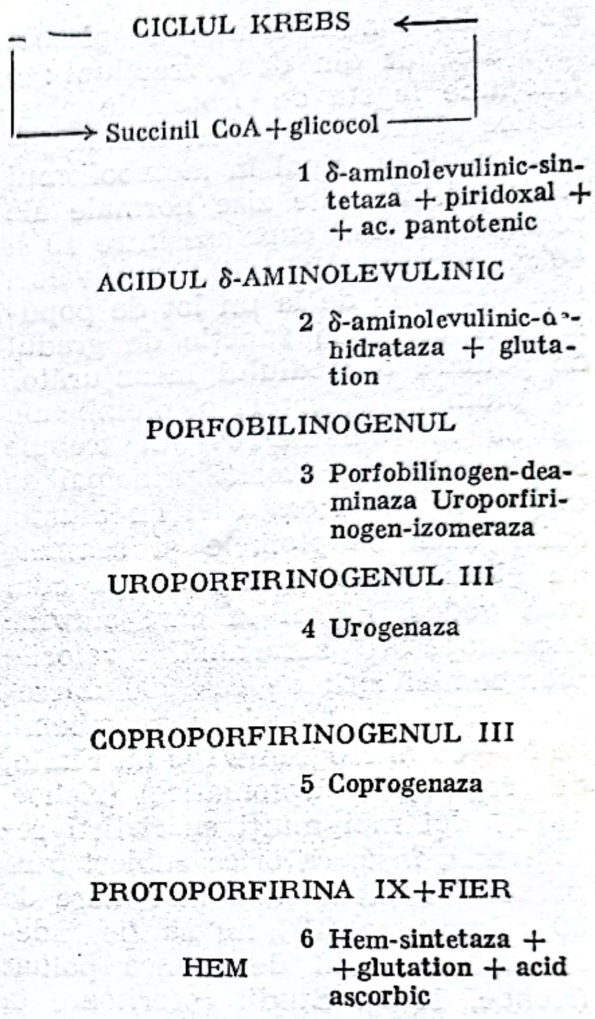


*Fig. 26—1* — Etapele biosintezei hemului şi locul unde se produc blocajele ; *X* — blocaj sigur ; × — blocaj probabil ; *1, 5, 6* — mitocondrii ; *2, 3, 4* — citoplasmă.

pledează împotriva blocării acestor trepte de către plumb. Plumbul acţionează şi asupra biosintezei globinei, pe care o inhibă. Ca rezultat al acestor acţiuni ale plumbului, se produc : scăderea cantităţii de hemoglobină şi implicit de eritrocite (anemia saturnină) ; apariţia de granulaţii bazofile în hematii ; creşterea acidului delta-aminolevulinic în ser, a porfirinei în eritrocite şi a coproporfirinei în urină ; creşterea fierului în ser. Plumbul circulant provoacă alterarea membranei eritroci-

Scanned with OKEN Scanner

tare, prin acţiunea lui directă asupra lipoproteinelor din structura acesteia, ca şi prin inhibiţia adenozintrifosfatazei (ATP-aza). Ca urmare, creşte fragilitatea eritrocitelor şi scade durata medie de viaţă, ceea ce favorizează hemoliza intravasculară, însoţită de creşterea corespunzătoare a reticulocitelor. Acţiunea toxică a plumbului asupra sistemului nervos central realizează aşa-numita encefalopatie saturnină. Ea apare în urma unor expuneri masive la plumb, de ordinul cîtorva mg/mc. Actualmente, encefalopatia saturnină apare extraprofesional, la marii consumatori de ţuică produsă artizanal, în instalaţii cu ţevi de plumb (Ţurcanu, 1978). Plumbul fixat în ţesutul cerebral acţionează asupra vaselor sanguine, producînd : spasm urmat de ischemie, creşterea permeabilităţii vasculare, edem cerebral şi hemoragii perivasculare. La rîndul lor, modificările vasculare sînt urmate de leziuni degenerative ale neuronilor şi prelungirilor lor, mai ales în *tuber cinereum* şi în straturile profunde ale scoarţei cerebrale. Goldstein şi colab. (1974), studiind experimental encefalopatia saturnină, au arătat că administrarea de plumb radioactiv ($Pb^{210}$) şi de nitrat de plumb radioactiv determină acumularea toxicului la nivelul sistemului nervos central, fără ca acest proces să fie împedicat de tratamentul cu EDTA. În ciuda numeroaselor studii experimentale, nu s-a putut constata o corelaţie precisă între concentraţia plumbului din sînge, cantitatea de plumb depozitată în creier şi efectele acute ale plumbului asupra metabolismului sistemului nervos. Se pare totuşi că pătrunderea plumbului în creier este proporţională atît cu doza toxicului pătruns în organism, cît şi cu concentraţia acestuia în sînge. Plumbul este stocat şi reţinut în creier o perioadă lungă de timp ; aici determină edem cerebral vasogenic prin disfuncţie capilară. Toxicitatea plumbului pentru sistemul nervos se exercită şi asupra nervilor periferici, realizînd îndeosebi nevrita motorie ; substratul ei morfologic este reprezentat de degenerarea mielinei din structura axonilor. În ceea ce priveşte toxicitatea renală, leziunile provocate de plumb şi compuşii săi la nivelul parenchimului renal sînt de mai mică importanţă decît cele hematologice şi nervoase. În intoxicaţia acută cu plumb, modificările histologice principale se produc la nivelul tubului contort proximal, unde se pun în evidenţă incluziuni intranucleare caracteristice, degenerescenţă mitocondrială şi hiperplazie conjunctivă intertubulară. Aceste leziuni ar avea ca substrat molecular inhibarea dehidrogenazei din mitocondrii şi perturbarea degradării acidului piruvic. În intoxicaţia cronică cu plumb, se constată atrofia corticalei rinichiului, dispariţia multor glomeruli şi fibroză interstiţială. Dar diferitele stadii ale nefropatiei saturnine nu sînt încă bine definite. Se ştie că expunerea excesivă şi prelungită la săruri de plumb determină insuficienţă renală cronică hipertensivă (Campbell şi colab., 1977), însoţită frecvent de o gută secundară. În cursul saturnismului profesional, insuficienţa renală poate fi declanşată de tratamentul cu EDTA (Yver şi colab., 1978).

*Compuşii alkilici ai plumbului.* Dintre aceştia, tetraetilul de plumb prezintă importanţă toxicologică deosebită. Tetraetilul de plumb este un compus organic, care conţine 64% Pb, cu proprietăţi toxicologice diferite faţă de ceilalţi compuşi ai



Scanned with OKEN Scanner

plumbului. Tetraetilul de plumb este un lichid incolor, cu aspect uleios, cu miros aromat şi gust dulceag. Fierbe la 200°, dar la temperatura obişnuită emite vapori, care sînt de 11 ori mai grei decît aerul. Este solubil în grăsimi şi se foloseşte în principal la fabricarea lichidului de etil, un antidetonant format din tetraetil de plumb şi dibromură de etilen. Benzina etilată conţine lichid de etil în proporţie de 1—1,5 ml/litru de benzină (în lichidul de etil, tetraetilul de plumb se găseşte în proporţie de 50—55%). Absorbţia tetraetilului de plumb se face pe cale respiratorie, cutanată şi digestivă. Absorbţia pe cale respiratorie se întîlneşte nu numai în mediul industrial, ci şi în alte circumstanţe. Personal, am întîlnit cîteva intoxicaţii colective în mediul casnic, prin inhalarea de vapori de tetraetil de plumb degajaţi din recipiente obişnuite (sticle debuşonate prin presiunea de vapori). Atît sub formă lichidă, cît şi sub formă de vapori, tetraetilul de plumb străbate pielea intactă, datorită liposolubilităţii lui. Absorbţia acestuia pe cale digestivă are loc în intoxicaţiile accidentale sau voluntare în scop de suicid. După absorbţie, tetraetilul de plumb difuzează rapid în umorile organismului, fixîndu-se în special în creier, ficat, muşchi, ţesutul adipos, datorită, în parte, liposolubilităţii lui. Experimental, dintr-o doză intravenoasă de tetraetil de plumb, jumătate se transformă la nivelul ţesuturilor moi în trietil de plumb, iar restul, în plumb anorganic (Bolanowska, 1968). În cele din urmă, după 24 de ore, distribuţia plumbului este asemănătoare cu cea a plumbului provenit din sărurile anorganice. Eliminarea tetraetilului de plumb se face relativ rapid prin urină şi fecale, atît sub formă anorganică, cît şi organică. Toxicitatea tetraetilului de plumb este datorată acţiunii ionului de plumb, radicalul organic facilitînd doar pătrunderea mai rapidă şi fixarea toxicului în ţesutul nervos. Se pare că tetraetilul de plumb acţionează direct asupra substanţei nervoase prin trietilul de plumb, metabolit rezultat din biotransformarea toxicului. Acest metabolit deprimă metabolismul energetic cerebral, prin inhibarea glicolizei şi sintezei acidului adenozintrifosforic. Pe plan anatomic şi histologic, se produc leziuni degenerative masive în scoarţa cerebrală, talamus, hipotalamus şi în substanţa albă a encefalului, ca şi microhemoragii. La şobolan, $DL_{50}$ este de 14 mg/kg. CMA pentru tetraetilul şi trietilul de plumb este de 0,03 mg/kg, iar concentraţia medie este de 0,01 mg/mc.

**Simptome şi semne.** Atît plumbul elementar şi sărurile lui anorganice, cît şi compuşii organici ai acestuia pot provoca manifestări clinice de intoxicaţie cu caracter acut. Formele clinice ale intoxicaţiei cu plumb sînt : intoxicaţia acută cu plumb anorganic, intoxicaţia cronică cu plumb sau saturnismul cronic şi intoxicaţia cu compuşi organici de plumb.

*Intoxicaţia cu plumb elementar şi săruri anorganice de plumb.* Intoxicaţia acută printr-o singură doză de plumb sau de săruri anorganice de plumb este rar întîlnită. Se produce în cazurile de ingestie accidentală a unei soluţii de săruri solubile de plumb (Karlog şi Möller, 1958 ; Karpathin, 1961). După ingestia de cantităţi mari de săruri solubile de plumb (în special acetat, carbonat şi cromat), apar simptome şi semne de

Scanned with OKEN Scanner

iritaţie gastrointestinală, ca greţuri, vărsături, diaree etc. Dacă doza de toxic absorbită a fost suficient de mare, după 24—48 de ore apar dureri abdominale, crampe musculare la nivelul moletului, slăbiciune musculară, parestezii, stare depresivă, comă şi, în cazurile severe, moarte. Au fost comunicate cazuri de intoxicaţie acută cu evoluţie fatală după ingestia de acetat şi carbonat de plumb, în cantităţi de aproximativ 30 g (Karpatkin, 1961). În rare cazuri, inhalarea de particule fine de oxid de plumb, în cantităţi mari, produce manifestări de intoxicaţie acută, caracterizate prin sete, gust metalic, greţuri, vărsături şi colică intestinală, care pot fi urmate rapid de fenomene nervoase de origine centrală. Uneori se produc crize hemolitice, cu hemoglobinurie, insuficienţă renală acută şi deces, în 1—2 zile. De regulă, bolnavii care supravieţuiesc intoxicaţiei acute, prezintă ulterior semnele intoxicaţiei cronice. Simptomele şi semnele nervoase sînt expresia encefalopatiei saturnine, care este mai frecventă la copii decît la adulţi (Lin-Fu, 1973 ; Ţurcanu, 1978). La adulţi, ea se întîlneşte la băutorii de ţuică contaminată masiv cu plumb (Ţurcanu, 1978). Encefalopatia saturnină poate surveni şi în intoxicaţia cronică cu plumb, în mod brusc sau după o colică saturnină. Intoxicatul prezintă cefalee violentă, insomnie rebelă, coşmaruri, agitaţie sau depresiune, tremor generalizat, tresăriri musculare, dezorientare temporospaţială, tulburări vizuale (hemianopsie sau amauroză), pareze de nervi cranieni, delir, halucinaţii, anxietate, excitaţie psihomotorie violentă şi, în cazurile severe, convulsii şi comă. Examenul clinic obiectiv pune în evidenţă hiperreflectivitate osteotendinoasă, modificări ale fundului de ochi (edem, stază papilară şi hemoragii retiniene). În intoxicaţia acută cu plumb elementar şi săruri anorganice de plumb, se pot produce şi leziuni renale, care evoluează cu sindromul insuficienţei renale acute cu sau fără hipertensiune arterială.

*Intoxicaţia acută cu compuşi organici de plumb.* Dintre compuşii organici ai plumbului, tetraetilul de plumb produce cele mai frecvente intoxicaţii acute. În formele uşoare şi medii, manifestările clinice apar după 2—6 zile de la expunerea la toxic (Robinson, 1978 ; Ţurcanu, 1978). În intoxicaţiile prin ingestia de doze masive de toxic, simptomatologia apare la interval de numai cîteva ore şi este dominată de semnele encefalopatiei saturnine. În formele uşoare şi medii, intoxicaţii prezintă insomnie sau somn agitat cu coşmaruri, cefalee, astenie, anorexie, gust metalic, greţuri, bradicardie, hipotensiune, transpiraţii şi salivaţie abundentă, hiperreflectivitate şi tremor. În formele grave, bolnavul prezintă simptome şi semne de encefalopatie acută toxică, printre care predomină simptomele psihice, ca delir, halucinaţii, dezorientare temporospaţială şi confuzie. Simptomatologia psihică poate fi sistematizată în trei tipuri : delirant, maniacal şi schizofrenic. Unul din intoxicaţii noştri a prezntat, ca simptome dominante, delir, agitaţie psihomotorie violentă şi tentativă de suicid prin defenestrare (Mogoş şi colab., 1980). Examenul clinic obiectiv pune în evidenţă tremor, fibrilaţii musculare, tulburări ale mersului şi echilibrului, hiperreflectivitate osteotendinoasă. Formele severe ale acestei intoxicaţii evoluează cu convulsii, comă şi moarte. În ceea ce priveşte evoluţia, simptomatologia formelor

Scanned with OKEN Scanner

uşoare şi medii se remite în cîteva zile. În formele grave fără sfîrşit letal, simptomatologia se remite treptat, în cca 3—4 săptămîni, iar convalescenţa durează mai multe luni şi este marcată de astenie. În formele severe, moartea survine către sfîrşitul primei săptămîni de evoluţie. După cum se vede, simptomatologia intoxicaţiei acute cu tetraetil de plumb diferă de cea cu săruri anorganice de plumb, al cărui tablou clinic este dominat de anemie cu granulaţii bazofile şi de colica abdominală.

**Semne de laborator.** Spre deosebire de intoxicaţia cronică (saturnism), în intoxicaţia acută cu plumb semnele de laborator sînt de mai mică importanţă. În intoxicaţia cronică cu plumb, probele de laborator pe care se pune bază sînt : plumbemia, plumburia, concentraţia acidului delta-aminolevulinic urinar şi coproporfirinuria. Se admite că o plumbemie care depăşeşte 50 micrograme/100 ml poate fi considerată ca o impregnare cronică excesivă cu plumb. După Secchi şi Alessio (1974), o plumbemie de 60 micrograme/100 ml are semnificaţia unei intoxicaţii subclinice, iar o plumbemie mai mare de 70 micrograme/100 ml poate fi considerată ca mărturia unei intoxicaţii cronice, care se poate manifesta oricînd şi din punct de vedere clinic. În ceea ce priveşte plumburia, respectiv cantitatea de plumb eliminată în 24 de ore prin urină, limita superioară a acesteia este de 80 micrograme/litru. Valorile care depăşesc 80 micrograme/litru sînt considerate întotdeauna patologice, iar o plumburie de 150 micrograme/litru are semnificaţia unei impregnări excesive cu plumb, manifestările clinice ale saturnismului putînd apărea oricînd. Creşterea concentraţiei acidului delta-aminolevulinic (ALA) în urină peste limita de 4 mg/litru este întotdeauna prezentă în saturnism. După Baloh (1974), cînd ALA urinar depăşeşte 10 mg/litru, este vorba de o absorbţie de plumb moderată, iar cînd acesta depăşeşte 20 mg/litru, absorbţia este excesivă. Creşterea eliminării de ALA prin urină se corelează întotdeauna cu tulburări în biosinteza hemului (fig. 26—1). Creşterea concentraţiei coproporfirinei de tipul II, în urină, peste 0,18 mg/litru evocă, după Baloh (1974), o expunere moderată la plumb, iar valorile peste 0,70 mg/litru, o expunere masivă. Ca şi creşterea ALA, creşterea coproporfirinei III în urină are semnificaţia unei tulburări în biosinteza hemului (fig. 26—1). În tabelul 26—1 sînt redate (după Ţurcanu, 1978), corelaţiile dintre parametrii biologici amintiţi şi stadiile clinico-biologice ale saturnismului. Cînd valorile plumburiei nu sînt concludente, se recurge la testul de provocare. După evacuarea vezicii urinare şi ingestia de 250—300 ml de apă, se administrează intravenos 500 mg EDTA calcic. Se recoltează separat urina din primele 5 ore şi cea din ultimele 19 ore. Indivizii normali elimină 500—700 micrograme de plumb în cele 24 de ore care se scurg de la administrarea de EDTA. Săgeata plumburiei din primele 5 ore este deja semnificativă. Astfel, excreţiile superioare valorilor de 700—800 micrograme/litru sînt întotdeauna suspecte (Teisinger, 1971). În intoxicaţia acută cu plumb elementar sau săruri anorganice de plumb, semnele de laborator prezentate mai sus pot avea, în majoritatea cazurilor, aceeaşi valoare diagnostică ca şi în saturnism. În intoxicaţia acută cu tetraetil de plumb,

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 26—1*

**Corelaţiile dintre parametrii biologici şi stadiile clinico-biologice ale saturnismului (după Ţurcanu 1978)**

| Categorii de absorbţie | Normală | Acceptabilă | Excesivă | Periculoasă |
|---|---|---|---|---|
| Nivelul expunerii interne | uşoară | moderată | excesivă | periculoasă |
| Stadiul clinico-biologic | sănătos | impregnaţie cu Pb (presaturnism | intoxicaţie cronică cu Pb (saturnism cronic) | intoxicaţie gravă cu Pb (saturnism florid) |
| Plumbemie µg/100 ml | sub 40 | 40—80 | 80—120 | peste 120 |
| Plumburie µg/litru | sub 80 | 80—150 | 150—250 | peste 250 |
| CP * III urinară µg/litru | sub 150 | 150—500 (300) | 500—1 500 (300) | peste 1 500 |
| ALA ** urinar µg/litru | sub 6 | 6—20 (10) | 20—40 (10) | peste 40 |

determinările biochimice nu au aceeaşi valoare diagnostică — aşa cum este cazul în saturnism. În patru cazuri comunicate de Boyd şi colab. (1957), plumbemia a fost de 51—89 micrograme/100 ml, iar în 13 cazuri comunicate de Gutniak şi colab. (1964), plumbemia a fost de 114 micrograme/100 ml. Din cele 6 cazuri comunicate de noi (Mogoş şi colab., 1980), plumbemia a fost notabil crescută (180 micrograme/ml) la un singur bolnav, care a decedat. Eliminarea urinară de acid delta-aminolevulinic şi de coproporfirină III se corelează strîns cu severitatea fenomenelor clinice, în intoxicaţia cu plumb anorganic (Gibson şi colab., 1968), spre deosebire de intoxicaţia cu tetraetil de plumb, unde nu se corelează cu simptomatologia clinică. De asemenea, protoporfirina eritrocitară, care creşte considerabil în intoxicaţia cu plumb anorganic, rămîne în limite normale în intoxicaţia cu compuşi organici ai plumbului. Explicaţia acestei diferenţe considerabile în biologia celor două tipuri de intoxicaţii constă în faptul că în intoxicaţia cu tetraetil de plumb, tulburările sintezei hemului nu au timp să se constituie. Penetraţia rapidă a toxicului în sistemul nervos, metabolizarea lui rapidă la tetraetil de plumb şi, în final, acţiunea toxică directă a acestuia din urmă asupra ţesutului nervos reprezintă alţi factori care explică lipsa de corelaţie între perturbările biologice şi cele clinice din intoxicaţiile cu plumb şi compuşii săi anorganici şi organici. De aceea, diagnosticul pozitiv al intoxicaţiei acute cu tetraetil de plumb se bazează în principal pe criteriul expunerii la toxic şi pe simptomatologia clinică, domi-

Scanned with OKEN Scanner

nată, în cazurile grave, de simptomele și semnele encefalopatiei acute toxice.

**Tratamentul.** Ca și simptomatologia clinică, tratamentul intoxicației acute cu plumb diferă în funcție de structura organică sau anorganică a compușilor plumbului care au produs intoxicația.

*Intoxicația acută cu compuși anorganici ai plumbului.* După ingestia de săruri anorganice de plumb, dacă bolnavul nu a vărsat spontan și suficient, se practică spălătura gastrică (p. 101) cu soluție bicarbonatată 1% sau de sulfat de magneziu 1%. După spălătură, se introduc pe sonda gastrică și se lasă în stomac 30 g de sulfat de magneziu, dizolvat în 200—300 ml apă. Sulfatul de magneziu are dublu rol : de antidot și de purgativ. Durerile abdominale, provocate de iritația mucoasei gastrointestinale de către sărurile de plumb ingerate, se combat cu doze adecvate de papaverină, atropină sau scobutil și, la nevoie, mialgin. Se tratează intensiv tulburările hidroelectrolitice survenite prin pierderea de apă și electroliți, cauzată de vărsături și diaree. Se tratează intensiv șocul (p. 155) și, eventual, hemoliza intravasculară (p. 232). Pentru a se împiedica depunerea plumbului în țesuturile moi și în oase, majoritatea autorilor recomandă tratamentul chelator. Există puncte de vedere diferite atît asupra eficacității acestui tratament, cît și în ceea ce privește alegerea agentului chelator. Se consideră că agentul chelator calciu-disodiu-edetatul ($CaNa_2EDTA$) este superior atît dimercaptopropanolului (BAL), cît și penicilaminei (Lilis și colab., 1976). Posologia și ritmul de administrare sînt expuse în capitolul 4. Efectul maxim al chelatorului se obține la 6 ore după administrarea intravenoasă, cînd 95—98% din doza administrată este excretată. În majoritatea cazurilor, cînd nu se depășește doza terapeutică de 50 mg/kg/zi, cînd ritmul de administrare nu trece de 20 mg/min. și cînd durata tratamentului nu se prelungește peste 5—7 zile, nu se produc reacții adverse. Cura de tratament poate fi reluată fără risc, după o pauză de 2—5 zile și poate fi repetată în același fel pînă la eliminarea completă a plumbului (Lilis și colab., 1976). Riscul major pe care-l comportă terapia cu EDTA constă în producerea de leziuni tubulo-renale cu insuficiență renală acută. Studii experimentale, efectuate de Foreman și colab. (1958), au arătat că administrarea de doze mari de calciu-disodiu-edetat provoacă nefroză toxică cu degenerescență hidropică la nivelul tubului contort proximal. Relativ recent, Yver și colab. (1978) au comunicat un caz de insuficiență renală acută la un bolnav cu saturnism cronic profesional. Sindromul insuficienței renale a survenit la un individ cu rinichi indemn, datorită tratamentului cu $CaNa_2$—EDTA în doză de 1 g/24 de ore, care a mobilizat plumbul din depozite și a determinat eliminarea sa masivă prin urină (plumburia a fost de 15 000 micrograme/24 de ore). Efectul nefrotoxic al EDTA a fost exclus. După revenirea la normal a funcției renale, s-a reluat tratamentul cu EDTA, dar cu doze crescînd progresiv, de la 0,250 g/24 de ore pînă la 1 g/24 de ore, fără să se mai observe vreo tulburare renală. Acest caz demonstrează strînsa corelație între cantitatea de plumb mobilizată de EDTA, care ajunge la rinichi, și insuficiența renală acută. Se poate astfel vorbi de o nefropatie satur-

Scanned with OKEN Scanner

nină acută, cunoscută mai puţin în literatura de specialitate. Prevenirea acestei nefropatii acute presupune monitorizarea excreţiei de plumb în timpul terapiei cu chelatori.

Cel de-al doilea chelator amintit, şi anume dimercaptopropanolul s-a dovedit a fi ineficace în captarea şi eliminarea plumbului (Bradley şi Baumgartner, 1958). În prezent, dimercaptopropanolul este chiar contraindicat, deoarece formează cu ionul plumb un complex foarte toxic, iar prin modificările de repartiţie a plumbului în ţesuturi poate agrava simptomatologia clinică la bolnavii cu saturnism (Ţurcanu, 1978). Mai eficace şi lipsit oarecum de riscuri ar fi, după Friedheim şi colab. (1978), acidul dimercaptosuccinic, agent chelator solubil în apă şi asemănător ca structură cu dimercaptopropanolul. Posologia şi ritmul de administrare ale acestui agent chelator sînt expuse în capitolul 4. Tratamentul cu penicilamină este inferior ca eficacitate celui cu $CaNa_2$—EDTA, dar poate fi aplicat ca mijloc suplimentar de captare şi eliminare a plumbului (Vitale şi colab., 1973). Penicilamina dă însă reacţii secundare mult mai numeroase decît EDTA. Se administrează oral, în doză de 1—1,2 g/zi, timp de 10 zile ; cura de tratament se reia după două săptămîni. Goldber şi colab. (1963) au constatat ameliorări notabile în urma administrării de penicilamină, la bolnavii intoxicaţi cu săruri anorganice de plumb.

*Intoxicaţia cu tetraetil de plumb.* Aşa cum s-a arătat, intoxicaţia cu compuşi organici de plumb se deosebeşte de cea cu compuşi anorganici, prin unele particularităţi patogenice. Această deosebire atrage după sine particularităţi de ordin terapeutic. În intoxicaţia prin ingestie de lichid de etil, bolnavii nu se prezintă imediat la medic, ceea ce face ca aplicarea spălăturii gastrice să nu mai fie indicată. În intoxicaţia prin absorbţie transcutanată, se decontaminează pielea prin spălarea ei cu apă şi săpun. Tratamentul chelator care urmăreşte captarea şi eliminarea plumbului din umori şi ţesuturile moi, plumb nefixat încă în oase, s-a dovedit a fi puţin eficace, dacă nu chiar ineficace (Beattie şi colab., 1972). Observaţia este valabilă pentru toţi chelatorii care se aplică în intoxicaţia cu plumb. Boyd şi colab. (1957) au tratat trei bolnavi cu $CaNa_2EDTA$ şi au constatat o creştere iniţială a eliminării plumbului, dar eliminarea a încetat rapid. Autorii au tras concluzia că eficacitatea chelatorului este aproape neglijabilă, în comparaţie cu cazurile în care intoxicaţia s-a produs cu săruri anorganice de plumb. Aceiaşi autori au arătat că penicilamina are un efect minor în procesul de eliminare a plumbului în intoxicaţia cu tetraetil de plumb. Beattie şi colab. (1972) au administrat într-un caz penicilamină, în doză de 900 mg/zi, timp de patru săptămîni, fără să poată stabili rolul chelatorului în evoluţia favorabilă a bolnavului. Personal am administrat $CaNa_2EDTA$, în doze şi ritm adecvate, la 3 bolnavi internaţi în Clinica medicală a Spitalului de urgenţă, care ingeraseră accidental între 5—10 ml lichid de etil. Tratamentul nu a influenţat cu nimic desfăşurarea manifestărilor clinice. Toţi bolnavii au prezentat, în cele din urmă, semne de encefalopatie toxică gravă şi au decedat în comă profundă. Pe de altă parte, în trei cazuri de intoxicaţie cu formă medie şi într-un caz cu encefalopatie, nu am administrat EDTA, iar evoluţia a fost favorabilă. Adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea de dimercaptopropanol poate creşte excreţia plumbului, dar efectele secundare ale acestuia depăşesc prin gravitatea lor beneficiul terapeutic. Unii autori (Vigliani şi Zurlo, 1951) au constatat că dimercaptopropanolul agravează simptomatologia şi evoluţia clinică a intoxicaţiei cu tetraetil de plumb. Deşi rolul chelatorilor este minor în tratamentul intoxicaţiei cu tetraetil de plumb, o serie de autori îi recomandă totuşi (în special penicilamina). Tratamentul de bază în intoxicaţia acută cu tetraetil de plumb rămîne însă cel simptomatic şi de susţinere. Agitaţia psihomotorie se combate cu doze adecvate de clorpromazină (25—50 mg Plegomazin), administrată intramuscular, care se repetă la nevoie, în funcţie de tensiunea arterială. Convulsiile se combat cu fenobarbital, administrat intramuscular, sau cu diazepam, administrat intravenos (p. 180). Pentru combaterea edemului cerebral, se administrează corticoizi, furosemid şi soluţie de manitol 10—20%. Dacă bolnavul nu se hidratează oral, prin refuz sau datorită stării comatoase, se instituie aportul hidric şi caloric pe cale parenterală, prin perfuzie venoasă cu ser glucozat 10%, în cantităţi adecvate.

## Bibliografie


AL-SHAHRISTANI, H., SHIHAB, K. M. — *Arch. environm. Hlth*, 1974, 28, 342.

BAKIR, F. S. F. şi colab. — *Science*, 1973, 181, 230.

BALOH, R. W. — *Arch. environm. Hlth*, 1974, 28, 198.

BEATTIE, A. D. şi colab. — *Lancet*, 1972, 1, 12.

BERLIN, M., GIBSON, S. — *Arch. environm. Hlth*, 1963, 6, 617.

BERLIN, M. şi colab. — *Arch. environm. Hlth*, 1969, 18, 719.

BOLANOWSKA, W. — *Brit. J. industr. Med.*, 1968, 25, 203.

BORNMAN, G. G. — *Arch. Toxicol.*, 1970, 26, 203.

BOYD, P. R. şi colab. — *Lancet*, 1957, 1, 184.

BRADLEY, J. E., BAUMGARTNER, R. J. — *J. Pediat.*, 1958, 53, 311.

CAMPBELL, B. C. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1977, 1, 482.

CELLI, B., KHAN, A. M. — *New. Engl. J. Med.*, 1976, 16, 883.

CHISOLM, J. J. — *J. Pediat.*, 1964, 64, 174.

CLARKSON, T. W. — *C. R. C. Critical Rev. Toxicol.*, 1972, 1, 203.

COOK, T. A., YATES, P. O. — *Brit. dent. J.*, 1969, 127, 553.

CURTES, J. P. — *Concours méd.*, 1972, 94, 5 655.

DeBRUIN, A. — *Arch. environm. Hlth*, 1971, 23, 249.

DEICHMANN, W. B., GERARDE, H. W. — Toxicology of Drugs and Chemical Academic Press Inc., New York, 1969.

ELKINS, H. — *Amer. industr. Hyg. Ass. J.*, 1967, 28, 305.

FELTON, J. S. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1972, 76, 779.

FOREMAN, H. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1958, 160, 1 042.

GENEST, J. — *Arch. Mal. prof.*, 1975, 36, 665.

GOLDBERGER, A. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1963, 1, 1 270.

GOLDSTEIN, G. W. şi colab. — *Arch. Neurol.*, 1974, 31, 382.

HANNIGAN, B. G. — *Brit. med. J.*, 1978, 2, 933.

HAQ, F. U. — *Brit. med. J.*, 1963, 1, 1 579.

HAYES, A. D., ROTHSTEIN, A. — *J. Pharmacol. exp. Ter.*, 1962, 138, 1.

JACOBS, M. şi colab. — *Arch. environm. Hlth*, 1964, 9, 454.

JALILI, M. A., ABBASI, A. H. — *Brit. J. industr. Med.*, 1961, 18, 303.

KARLOG, O., MÖLLER, K. O. — *Acta pharmacol. Toxicol.*, 1958, 15, 8.

KARPATKIN, S. — *Arch. environm. Hlth*, 1961, 2, 679.

KEHOE, R. A. — *Arch. environm. Hlth*, 1971, 23, 245.

KEHOE, R. A. — *J. occup. Med.*, 1972, 14, 390.

LECLERQ, A. şi colab. — *Concours méd.*, 1973, 95, 6 055.

LILIS, R. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 235, 2 823.


Scanned with OKEN Scanner